

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA

**ESCUELA DE POST GRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIDAD DE POST GRADO**



TESIS PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD

**ANÁLISIS DE EFICACIA, SEGURIDAD Y RACIONALIDAD DE LA COMBINACIÓN  
A DOSIS FIJA (CDF) DE DOS HIPOGLICEMIANTE ORALES (METFORMINA +  
GLIMEPIRIDA) EN PUBLICACIONES BIOMÉDICAS,  
2000-2012**

**AUTOR: Mg. Linder Figueroa Salvador**  
Egresado del Doctorado en Ciencias de la Salud

**ASESOR: Dr. Miguel Ángel Oliveros Donohue**  
Profesor de la Facultad de Medicina Humana

**Lima – Perú**  
**2014**

## DEDICATORIA

*Esta tesis se la dedico a Dios, a la Virgen María y a Juan Pablo II, quienes me guiaron por el buen camino, dándome fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la paciencia ni desfallecer en el intento.*

*A mi familia quienes por ellos soy lo que soy.*

*A mis padres Cristina y José, por su apoyo, consejos, comprensión y amor. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi carácter, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos.*

## DEDICATORIA

*A mis hermanos Aida, Hernan, Junior y mi  
cuñada Isabel por estar siempre presentes,  
acompañándome en cada momento.*

*A mi sobrinos Aida Cristina, Hernan y  
Diego quienes siempre son mi motivación,  
inspiración y felicidad.*

*A mi novia Yadira, por estar siempre a mi lado en  
todo este camino; por su comprensión, paciencia y  
amor, dándome ánimos, fuerza y valor para seguir  
adelante. Gracias por tú dedicación y perseverancia  
que depositaste en mí. Te amo.*

## **AGRADECIMIENTO**

*Agradezco de manera especial al Dr. Miguel Oliveros D., asesor de la tesis, y su equipo de investigación: Dra. Isabel Amemiya e Ing. Armando Barrientos, quienes con sus conocimientos e incalculable apoyo guiaron el desarrollo de la presente tesis desde el inicio hasta su culminación.*

*También un agradecimiento especial al Dr. José Juárez E., quien brindó sus consejos y recomendaciones durante la ejecución de la investigación.*

*Un agradecimiento especial para todas aquellas personas que de una u otra forma contribuyeron a este trabajo de investigación.*

*Agradecimiento al Consejo Nacional de Ciencia,  
Tecnología y Transferencia Tecnológica (CONCYTEC)  
por haber financiado mis estudios de doctorado y el  
presente trabajo de investigación.*

# JURADO EXAMINADOR

---

**Dr. José Juárez Eyzaguirre**

Miembro del Jurado de Sustentación

---

**Dr. José Rivara Ruíz**

Miembro del Jurado de Sustentación

---

**Dra. Maritza Placencia Medina**

Miembro del Jurado de Sustentación

---

**Dr. Miguel Ángel Oliveros Donohue**

Asesor de la Tesis de Sustentación

---

**Dr. Salomón Wilfredo Zavala Sarrío**

Presidente del Jurado de Sustentación.

# INDICE

	Página
<b>RESUMEN.....</b>	<b>8</b>
<b>CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
1.1. Situación problemática.....	10
1.2. Formulación del problema.....	13
1.3. Justificación de la investigación.....	13
1.4. Objetivos de la investigación.....	15
<b>CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>16</b>
2.1. Antecedentes del problema.....	16
2.2. Bases teóricas.....	18
2.3. Glosario.....	21
<b>CAPITULO 3: METODOLOGÍA.....</b>	<b>28</b>
3.1 Tipo y diseño de investigación.....	28
3.2 Unidad de análisis.....	28
3.3 Población en estudio.....	28
3.4 Tamaño de muestra.....	28
3.5 Selección de muestra.....	28
3.6 Análisis de datos.....	32
A) Análisis crítico de publicaciones biomédicas: eficacia y seguridad.....	32
B) Análisis de la calidad de las publicaciones biomédicas seleccionadas.....	33
C) Racionalidad de la CDF.....	36
<b>CAPITULO 4: RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
<b>CAPITULO 5: DISCUSIÓN.....</b>	<b>51</b>
<b>CAPITULO 6: CONCLUSIONES.....</b>	<b>59</b>
<b>CAPÍTULO 7: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>68</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar los resultados de eficacia, seguridad y racionalidad de la combinación a dosis fija (CDF) de dos hipoglicemiantes orales (metformina + glimepirida) en publicaciones biomédicas, 2000-2012. **Método:** Se usó un estudio cuantitativo, revisión documental y retrospectivo, en el cual la unidad de análisis y la muestra fueron los estudios clínicos controlados aleatorizados (ECCA) y número total de publicaciones biomédicas desde el 2000 – 2012 respectivamente. Se realizó la búsqueda en bases de datos de evidencia científica: pubmed, EMBASE, Lilacs, “The ACP Journal Club”, “Bandolier”, “BMJ Evidence Updates”, “The Cochrane Database of Systematic Reviews”, etc, según los recomendado por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) de la “Duke University Medical Center Library” y Oxford University. Los criterios para evaluar la eficacia, seguridad y racionalidad fueron basados en las guías técnicas de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América, Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y OMS; para la valoración de la calidad de la publicación se usó JADAD y CONSORT. **Resultados:** No se encontró publicaciones de la CDF glimepirida/metformina que hayan considerado criterios de eficacia y seguridad recomendado por la FDA y EMA. Para el análisis se consideró dos (02) publicaciones de eficacia y seguridad de la CDF, los que presentan baja calidad metodológica de acuerdo al cuestionario de Oxford Quality Score, Jadad (<3 puntos), y según CONSORT, sólo se transparentaron entre 48% a 76% de los 25 items recomendados para publicaciones biomédicas de estudios clínicos. Al valorar cada uno de los 02 artículos considerados, en el primero sólo un pequeño número de pacientes ( $n \leq 8$ ) logró una reducción  $\leq 7\%$  de HbA1c y se determinó un NNT de 22 cuando fue comparado con glimepirida después de 3 meses de tratamiento con glimepirida/metformina, y en el segundo artículo se determinó un NNT de 6 y 5 cuando fue comparado con glibenclamida/metformina después de 6 y 12 meses de tratamiento con glimepirida/metformina respectivamente. Adicionalmente, la CDF muestra ventajas desde el punto de vista farmacodinámico y adherencia al paciente; sin embargo, la principal objeción, es que no se ha desarrollado estudios de fase 3 con buena calidad metodológica que tengan significación estadística y sean clínicamente relevante de acuerdo a lo recomendado por estándares internacionales. **Conclusiones:** Las CDF de glimepirida/metformina en cada una de sus concentraciones y forma farmacéutica no muestran eficacia, seguridad y racionalidad en las publicaciones biomédicas 2000-2012. En esta revisión no se ha considerado información que las empresas farmacéuticas hayan presentado a las agencias reguladoras de medicamentos para autorizar la comercialización de la CDF en su debido momento. **Palabras clave:** Combinación a dosis fijas (CDF), metformina + glimepirida, estudios clínicos controlados, eficacia, seguridad y racionalidad.

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar e analisar os resultados da eficácia, segurança e racionalidade da combinação a doses fixas (CDF) de dois hipoglicemiantes orais (metformina + glimepirida) reportadas em publicações biomédicas, entre os anos de 2000 a 2012. **Método:** Usou-se um estudo quantitativo, revisão documental e retrospectivo; no qual a unidade da análise e da mostra foram os estudos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) e o número total de publicações biomédicas desde 2000 até 2012 respectivamente. Realizou-se a busca nas bases de dados de evidencia científica: pubmed, EMBASE, Lilacs, “The ACP Journal Club”, “Bandolier”, “BMJ Evidence Updates”, “The Cochrane Database of Systematic Reviews”, etc, segundo as recomendações do Centro de Medicina Basada en la Evidencia (MBE, em Inglês Evidence Based Medicine) da “Duke University Medical Center Library” e Oxford University. Os criterios para avaliar a eficácia, segurança e racionalidade foram baseados nas guías técnicas da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, em Inglês Food and Drug Administration) dos Estados Unidos da América, Agência Europeia de Medicamentos (EMA, em Inglês European Medicine Agency) e OMS (Organização Mundial da Saúde); para a valorização da qualidade da publicação foi usado JADAD (JADAD, Ar. Oxford, 1996) e CONSORT (Consolidated Standart of Reporting Trials). **Resultados:** Não foi encontrada publicações da CDF glimepirida/metformina que tenham considerado criterios de eficácia e segurança recomendado pela FDA e EMA. Para a análise foi considerado duas (02) publicações de eficácia e segurança da CDF, os que apresentam baixa qualidade metodológica de acordo ao questionário de Oxford Quality Score, Jadad (<3 pontos), e segundo CONSORT, só se transparentaram entre 48% a 76% dos 25 itens recomendados para publicações biomédicas de estudos clínicos. Ao valorar cada um dos dois artigos considerados, no primero só um pequeno número de pacientes (n≤8) logrou uma redução ≤7% de HbA1c e foi determinado um NNT de 22 (viente e dois) quando es comparando com glimepirida despois de 3 (três) meses de tratamento com glimepirida/metformina, e no segundo artigo foi determinado um NNT de 6 (seis) e 5 (cinco) quando foi comparado con glibenclamida/metformina depois de 6 e 12 meses de tratamento com glimepirida/metformina respectivamente. Adicionalmente, a CDF mostra ventagens desde o ponto de vista fármaco-dinâmico e aderência ao paciente; no entanto, as principais desventajas, são que não foi desenvolvido estudos de fase 3 (três) com boa qalidade metodológica que seja estatisticamente significativa e clinicamente relevante de acordo ao recomendado segundo estandares internacionais. **Conclusões:** as CDF de glimepirida/metformina em cada uma de suas concentrações e forma farmacêutica não mostram eficácia, segurança e racionalidade nas publicações biomédicas 2000-2012. Nesta revisão não foi considerado a informação que as empresas apresentaram às agências reguladoras de medicamentos para autorizar a comercialização da CDF em seu devido momento.

**Palabras-chave:** Combinação a dosis fixas (CDF), metformina + glimepirida, estudos clínicos controlados, eficácia, segurança e racionalidade.

# CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

## 1.1 Situación problemática

Las enfermedades crónicas son enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta; entre estas se encuentran las enfermedades no transmisibles: cardíacas, cáncer, enfermedades respiratorias, diabetes entre otras; las cuales son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, responsables del 63% de las muertes. En 2008, fallecieron por enfermedad crónica 36 millones de personas, de las cuales la mitad fue del género femenino y 29% de menos de 60 años de edad. El 80% de las muertes por enfermedad crónica se concentran en los países de ingresos bajos y medios, y para el año 2020, se espera que los países en desarrollo, concentren el 75% de las muertes ocasionadas por enfermedades crónicas del mundo; de estas, el 71% sería por isquemia, 75% por infarto al miocardio y 70% por diabetes mellitus<sup>(1)</sup>.

La diabetes mellitus (DM) integra un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de la alteración de la secreción de insulina, la no operancia en acción de la insulina, o ambas. La hiperglucemia crónica de la DM se asocia con daño a largo plazo, disfunción y falla orgánica, especialmente ocular, renal, cardíaco y vascular<sup>(2,3)</sup>. Las complicaciones agudas de la DM no controlada que ponen en peligro la vida son la hiperglucemia con cetoacidosis o el síndrome hiperosmolar no cetósico.

La hiperglucemia marcada se manifiesta clínicamente mediante poliuria, polidipsia, pérdida de peso, a veces polifagia y visión borrosa. La hiperglucemia crónica también puede acompañarse de alteración del crecimiento y susceptibilidad a ciertas infecciones. Las complicaciones a largo plazo son retinopatía, nefropatía, riesgo de neuropatía periférica, articulaciones de Charcot y neuropatía autonómica causante de síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares, además de disfunción sexual. Los pacientes con DM tienen mayor incidencia de aterosclerosis cardiovascular, arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. También se observan hipertensión y anomalías del metabolismo de las lipoproteínas<sup>(4,5)</sup>.

La OMS considera los siguientes datos epidemiológicos<sup>(6)</sup>:

- Incremento del riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral (AVC). Un 50% de los pacientes diabéticos mueren de enfermedad cardiovascular (principalmente cardiopatía y AVC).
- La neuropatía en miembros inferiores combinada con reducción del flujo sanguíneo arterial incrementan el riesgo de úlceras de los pies y, en última instancia, amputación.

- La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera, y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina, que se va acumulando a lo largo del tiempo. Al cabo de 15 años con diabetes, aproximadamente 2% de los pacientes sufren de ceguera y 10% de un deterioro grave de la visión.
- La diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal. De 10 a 20% de los pacientes mueren por esta causa.
- La neuropatía diabética se debe a lesión de los nervios a consecuencia de la diabetes y puede llegar a afectar al 50% de los pacientes. Aunque puede ocasionar problemas muy diversos, los síntomas frecuentes consisten en hormigueo, dolor, entumecimiento o debilidad en los pies y las manos.
- El riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas no diabéticas.

El tratamiento de la diabetes tiene como objetivo, restablecer los niveles normales de glucosa, o equilibrar el balance de insulina y glucosa en la sangre de tal manera que se reduzcan las complicaciones macro y microvasculares<sup>(7)</sup>, de esta manera se reducirá la morbimortabilidad.

La DM no es curable una vez diagnosticada; el tratamiento no farmacológico y, en particular, la reducción de peso en el obeso sigue siendo un importante tratamiento integral capaz de controlar simultáneamente la mayoría de los problemas metabólicos de la persona con DM tipo 2, incluyendo hiperglucemia, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial. Se pueden lograr cambios significativos con una reducción de un 5 a 10% del peso y, por consiguiente, éste debe ser siempre uno de los primeros objetivos del manejo de la diabetes en el paciente con sobrepeso (recomendación A). El tratamiento no farmacológico comprende tres aspectos básicos: plan de alimentación, ejercicio físico y hábitos saludables. El tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 1 se realiza con insulina, y para la diabetes tipo 2 se encuentran las sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa glicosidasa, glitazonas, tiazolidinedionas, gliptinas, etc. Algunos representantes de cada grupo farmacológico han demostrado tener eficacia y seguridad para el tratamiento de la DM, los que pueden ser usados en monoterapia y terapia combinada. Los medicamentos usados en combinación a dosis fijas (CDF) son metformina/glipizida, metformina/gliburida, metformina pioglitazona, metformina/sitagliptina, metformina repaglinida y pioglitazona/glimepirida<sup>(8)</sup>.

El mercado de medicamentos tiene características especiales o atípicas que lo hacen diferente al de otros sectores comerciales. El paciente o la persona que asume su cuidado, no es el que elige el medicamento sino el médico prescriptor y el farmacéutico con el acto de dispensación en un establecimiento farmacéutico. Muchas veces el prescriptor y el

farmacéutico carecen de formación adecuada que les permita evaluar, de modo correcto, la eficacia y la seguridad de un medicamento<sup>(9,10)</sup>.

En la actualidad, el mercado farmacéutico mundial sobrepasa largamente los 100000 productos<sup>(11,12)</sup>, y muchos de los que circulan en el mercado farmacéutico mundial, tienen un valor sanitario escaso o no comprobado<sup>(12)</sup>. Se ha estimado que alrededor del 70% de los productos que se comercializan en el mundo son repetitivos y no esenciales<sup>(14)</sup>. En el mercado farmacéutico los grupos de productos similares (conocidos como “me too”), como por ej. antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, hipoglicemiantes, entre otros, entran en competencia por las mismas poblaciones de pacientes. El gran desarrollo de estos productos ha dado lugar a un mercado altamente competitivo y las empresas farmacéuticas emprenden campañas muy intensas para distinguir sus productos de los de la competencia, aunque éstos sean terapéuticamente muy difíciles de diferenciar. Todo ello conduce, a la larga, a promociones desorientadoras, costos crecientes de la atención de salud y a una prescripción inapropiada<sup>(15)</sup>.

En el Perú, el año 2009, se identificó 19,137 productos farmacéuticos registrados; 65,9% de los cuales correspondían a medicamentos con nombre comercial o de fantasía. Los medicamentos multifuente (productos identificados por su denominación común internacional o DCI) representaron el 26,1%, los productos dietéticos 4,4% y los biológicos 2,5%. El resto formado por agentes de diagnóstico (0,4%), productos edulcorantes (0,4%) y radiofármacos (0,2%)<sup>(16)</sup>. De todos los medicamentos registrados en el 2009, el 77,3% corresponden a monofármacos y el 22,7% a las combinaciones a dosis fija.

Según la Ley General de Salud N° 26842 del año 1997, para que las empresas farmacéuticas o droguerías puedan solicitar el registro sanitario de un producto farmacéutico, sólo debían presentar una declaración jurada donde el solicitante hacía referencia que su producto farmacéutico presentaba eficacia y seguridad; adicionalmente a ello, la agencia reguladora de medicamentos (DIGEMID) debía pronunciarse en un plazo máximo de 7 días calendario, de lo contrario por el silencio administrativo, el producto farmacéutico contaba con registro sanitario automático.

La eficacia y seguridad de los medicamentos son verificadas a través de reportes de ensayos clínicos confirmatorios. No obstante, estos estudios, por las limitaciones de su diseño, no permiten anticipar el desempeño real de los nuevos fármacos en la población general<sup>(17)</sup>. En ocasiones, algunos profesionales utilizan de modo incorrecto los conceptos de la Medicina Basada en Evidencias, al pretender aplicar de modo simplista, la evidencia

de eficacia de un fármaco en poblaciones diferentes a la del ensayo clínico (ej. usar un medicamento estudiado en una población seleccionada de adultos jóvenes, en pacientes ancianos con complicaciones); de tal manera que no es posible, a través de los estudios clínicos, tener un conocimiento adecuado de su perfil de seguridad<sup>(18)</sup>, el cual es determinado por un plan de gestión de riesgo (para nuevos medicamentos y productos biotecnológicos) o la farmacovigilancia (o vigilancia de los efectos adversos durante la comercialización)<sup>(19)</sup> que puede incluir, entre sus diferentes métodos, a estudios observacionales y metaanálisis de estudios clínicos o estudios de cohorte<sup>(20)</sup>. Es fundamental tener siempre en cuenta que en la evaluación de todo fármaco, la eficacia del mismo no debe ser evaluada sin considerar el riesgo, y los riesgos del uso de un medicamento no pueden ser valorados sin tomar en cuenta los beneficios.

## **1.2 Formulación del problema**

**¿Cuál es la eficacia, seguridad y racionalidad de la combinación a dosis fija (CDF) de dos hipoglicemiantes orales (metformina + glimepirida) en publicaciones biomédicas, 2000-2012?**

## **1.3 Justificación de la investigación**

A nivel mundial, la aprobación de medicamentos para comercialización por las autoridades reguladoras nacionales de medicamentos (ARNM), se realiza previa evaluación del balance beneficio/riesgo, basado en documentación que sustenta la calidad, eficacia y seguridad<sup>(21)</sup>.

La evaluación de eficacia y seguridad por las agencias reguladoras de medicamentos, como la Food and Drug Administration (FDA), algunas veces es criticada debido a que solo requieren que los nuevos medicamentos demuestren, a través de estudios clínicos, que son mejores que el placebo; siendo deseable, desde el punto de vista sanitario, las evaluaciones comparativas con otros medicamentos de la misma clase terapéutica a fin de determinar su real valor o aporte sanitario<sup>(22)</sup>, esto último dependerá de las condiciones de la enfermedad: aguda o crónica y sus diferentes diseños<sup>(23)</sup>.

Además de las variables utilizadas en los ensayos clínicos (variable principal y secundaria, variables duras y blandas), es común el empleo de variables subrogadas (que son más fáciles de medir) para definir los resultados clínicos esperados, como por ejemplo los valores de hemoglobina glicosilada (en vez de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes mellitus); las cifras de presión arterial (en lugar de la morbimortalidad cardiovascular en hipertensos); los niveles de colesterol en sangre (en vez de la incidencia de infarto de miocardio en pacientes con riesgo elevado); la densidad mineral ósea (en

lugar de la tasa de fractura ósea en mujeres postmenopáusicas)<sup>(24)</sup>. El uso de este tipo de variables subrogadas en los estudios clínicos, ha sido cuestionado ya que no servirían para determinar la real utilidad del fármaco evaluado<sup>(25-27)</sup>. Un fármaco es efectivo si actúa en la vida real (es decir, en circunstancias no ideales) del mismo modo que en los estudios clínicos. Cuando el medicamento es usado en la práctica clínica usual, la dosificación puede diferir a la utilizada en el estudio así como que los grupos de personas pueda no corresponder en cuanto a características etarias (grupos minoritarios y los ancianos suelen ser excluidos), de género, de enfermedades y uso de otros medicamentos, entre otras a la población seleccionada del estudio<sup>(28,29)</sup>.

El concepto de eficacia es, además, relativo. Un medicamento es eficaz si en el ensayo clínico se muestra más favorable que la intervención de control (que puede ser un placebo). Muchos medicamentos no son eficaces ni en la mitad de pacientes tratados; así, por ejemplo, algunos medicamentos son sólo eficaces en un 20% de pacientes en comparación a un 5 o 10% con el uso de placebo<sup>(30)</sup>.

Las combinaciones a dosis fijas (CDF) incluidas en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS es relativamente limitado, siendo más frecuentes en el grupo de anti infecciosos: antirretrovirales, antituberculosos y algunos antibacterianos. No obstante, en los últimos años la OMS (con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento y disminuir los costos) ha estimulado el desarrollo y la evaluación rigurosa de algunas CDF para el manejo de enfermedades infecciosas consideradas como prioritarias a nivel mundial: VIH-SIDA, malaria y tuberculosis<sup>(31)</sup>.

En nuestro país, la Autoridad Nacional de Medicamentos, DIGEMID, el año 2009, emitió una lista de algunas CDF que se comercializan en el mercado nacional, como la asociación para “uso tópico” de antimicóticos + antibacterianos + corticoides<sup>(32)</sup> o las combinaciones de uso sistémico: ciprofloxacino (o cloranfenicol) + corticoide; diclofenaco + codeína o vitaminas del complejo B, entre otras<sup>(33)</sup>, estas combinaciones se encuentran entre los medicamentos más comercializados en nuestro país.

La situación actual de las CDF de medicamentos en nuestro país lo ha experimentado Estados Unidos por la década de 1960; la situación cambio mucho posteriormente, debido a que la FDA decidió revisar con estudios la eficacia y seguridad de todos los medicamentos que se comercializaban. Los 4000 medicamentos que fueron aprobados para su comercialización basado sólo en seguridad y comercializados desde 1938 hasta 1962, tuvieron que ser revisados con sustento científico<sup>(34)</sup>. Muchas de la CDF fueron retirada del mercado norteamericano por la FDA a finales de 1960; entre estos, populares

combinaciones tales como los antibióticos para el resfriado y la combinación de esteroides e histamina, etc.

En 1971, la FDA publicó una política para la prescripción de la CDF. Uno de los criterios que figuran en esta política señala que "Cada ingrediente farmacéutico activo de la CDF contribuya al efecto final declarado<sup>(35)</sup>".

En el mercado farmacéutico nacional actualmente se comercializa desde el 2006 alrededor de 11 CDF de "metformina y glimepirida" en sus diferentes combinaciones de concentraciones de cada uno de los ingredientes farmacéuticos activos; con el presente trabajo de investigación se pretende realizar una valoración crítica de los reportes de eficacia y seguridad de los estudios clínicos publicados entre los años 2000 y 2012, a fin de avalar el uso adecuado de la CDF en la población con DM tipo 2 no controlada con monoterapia y de esta manera contribuir a disminuir las complicaciones con el uso de medicamentos con un adecuado perfil de eficacia y seguridad.

#### **1.4 Objetivos de la investigación**

##### **1.4.1 Objetivo general**

- Evaluar los resultados de eficacia, seguridad y racionalidad de la combinación a dosis fija (CDF) de dos hipoglicemiantes orales (metformina + glimepirida) reportadas en publicaciones biomédicas, 2000-2012.

##### **1.4.2 Objetivos específicos**

- Analizar la calidad de las publicaciones biomédicas de la combinación a dosis fija (CDF) de metformina + glimepirida de acuerdo al CONSORT 2010 y Jaded.
- Identificar las publicaciones biomédicas de la combinación a dosis fija (CDF) de metformina + glimepirida que hayan considerado los criterios de eficacia y seguridad recomendado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).
- Analizar críticamente los reportes de eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija (CDF) de metformina + glimepirida en las publicaciones biomédicas usando la calculadora Caspe.
- Analizar la racionalidad de las combinación a dosis fija (CDF) de metformina + glimepirida de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes del problema

La acción regulatoria sobre los productos farmacéuticos tiene la finalidad de velar por los intereses de la población evitando la utilización de productos ineficaces, de mala calidad y dañinos para la salud, resguardando también a los usuarios de incurrir en gastos por la compra de productos innecesarios o cuestionados<sup>(36)</sup>. En nuestro país, al parecer, existen algunos productos cuya eficacia, seguridad y racionalidad son cuestionadas, representando un serio problema para la salud pública, como por ejemplo, los denominados suplementos dietéticos al que le atribuyen determinadas propiedades terapéutica<sup>(37)</sup>.

En dos documentos emitidos por la DIGEMID, en el segundo semestre del año 2009, se informó de una lista de 54 productos con combinaciones a dosis fija, los que luego de ser “técnicamente evaluados”, no tenían justificación para ser adquiridos o usados en los establecimientos públicos o privados, debido a que “posiblemente” se esté usando productos que no han demostrado efecto terapéutico deseado o puedan generar algún evento indeseado. Entre esos productos se encuentran combinaciones de vitaminas, antibióticos con corticoides, antibióticos con mucolíticos, antiinflamatorios no esteroideos con otros fármacos (ejemplo: paracetamol, codeína, vitaminas, simeticona con enzimas, entre otras<sup>(37)</sup>).

El tratamiento inicial, a pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se basa en una dieta y la instrucción pertinente, reducción de peso en pacientes obesos y ejercicio para mejorar la sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa. Si las medidas no farmacológicas son insuficientes, se indica un tratamiento adicional con agentes hipoglucemiantes orales. Posteriormente, a medida que los agentes orales pierden su eficacia, se puede requerir insulina exógena, administrada como monoterapia o en combinación con agente(s) hipoglucémico(s) oral(es).

En el Estudio Prospectivo de Diabetes en el Reino Unido (UKPDS, por su siglas en ingles) realizado con en pacientes recientemente diagnosticados con diabetes tipo 2, en comparación con el tratamiento convencional, el control intensivo de glucosa (promedio HbA1c 7,0% versus 7,9%) dio como resultado una reducción estadísticamente significativa del 25% del riesgo relativo de complicaciones microvasculares y una reducción no significativa del riesgo de infarto de miocardio del 16%. En consecuencia, la mayoría de las guías de tratamiento glucémico para la diabetes tipo 2 recomienda un nivel de HbA1c

inferior al 7%. El tratamiento con insulina se recomienda para pacientes que no pueden alcanzar este nivel solamente con agentes hipoglucemiantes orales<sup>(44)</sup>.

La metformina es un fármaco del grupo de las biguanidas que disminuye las concentraciones séricas de glucosa principalmente porque reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la acción de la insulina en el músculo y tejido graso. Glimepirida, es una sulfonilurea, que es ampliamente empleado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, por su efecto secretagogo de insulina al inhibir los canales del potasio en las células beta del páncreas; es de acción prolongada, y es efectiva en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2<sup>(39)</sup>.

De acuerdo a los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y a las acciones establecidas de los hipoglucemiantes, se puede obtener ventaja al intentar combinar sus efectos. Con ese fin se han venido realizando ensayos clínicos, desde hace aproximadamente 40 años, que permiten indicar su más adecuado empleo. La combinación de sulfonilureas con biguanidas es la que ha sido utilizada por más tiempo, habiéndose conseguido buenos resultados en pacientes con falla secundaria a monoterapia con sulfonilureas o biguanidas, así como en la reinstalación del tratamiento oral en algunos pacientes que han sido tratados, por diferentes razones, con insulina. Las combinaciones de fármacos de este grupo más estudiadas son: clorpropamida/metformina, clorpropamida/metformina, glibenclamida/metformina, glibenclamida/metformina y, muy recientemente, glimepirida/metformina. La mayor parte de los trabajos clínicos se han llevado a cabo con la combinación glibenclamida/metformina, la cual ha demostrado tener condiciones de seguridad y eficacia suficientes para ser considerada de elección en sus diferentes dosificaciones, de acuerdo a las condiciones individuales del paciente. Se considera que la combinación deberá ser utilizada de manera oportuna, para evitar las complicaciones que pueden presentarse si se insiste en monoterapia, en presencia de hiperglucemia persistente. Por otra parte, no se recomienda revertir la terapia con combinados a monoterapia, a menos que la glucemia tienda hacia una franca mejoría.

Se ha visto que el tratamiento combinado de glimepirida/metformina tiene ventajas en el control metabólico de pacientes con DM en comparación con otros tratamientos de acuerdo a las conclusiones del estudio realizado por Gonzales - Ortiz<sup>(40)</sup> en México.

Algunos agentes orales utilizados en niños con esta enfermedad son metformina y glimepirida. La metformina reduce la glucosa en ayunas en 42,9 mg/dL, y la HbA1c desde 8,2% a 7,5%, comparado con el placebo<sup>(40)</sup>. Además, la metformina tiene las ventajas de no aumentar el peso, reducir la ingesta de comida, el volumen de grasa corporal, y ser

mejor tolerada<sup>(42)</sup>. Un estudio reciente ha demostrado que glimepirida es equivalente a metformina en la disminución de la HbA1c; sin embargo, su uso ha estado asociado a ganancia de peso y mayor frecuencia de hipoglicemia. La adherencia a largo plazo, es un problema en esta población<sup>(43)</sup>.

Las reacciones adversas más frecuentes con metformina son gastrointestinales, como: sabor metálico en la boca, anorexia, náusea, malestar abdominal, y movimientos suaves del intestino o diarrea<sup>(45)</sup>. Estos efectos ocurren en el 30% de pacientes tratados con metformina, sin embargo son transitorios y resuelven con tratamiento continuo, se recomienda que para minimizar estos efectos, la terapia debe ser iniciada con bajas dosis e incrementar gradualmente la dosis por semana.

La acidosis láctica es un efecto secundario poco frecuente; sin embargo, sigue siendo una preocupación debido a la alta tasa de letalidad, metformina no debe administrarse a personas con factores predisponentes para el desarrollo de acidosis láctica<sup>(46)</sup>.

## **2.2. Bases teóricas**

El uso racional de los medicamentos se entiende por uso correcto y apropiado. Para que haya uso racional, el paciente tiene que recibir el medicamento adecuado y la dosis debida durante un período de tiempo suficiente, al menor costo para él y para la comunidad. La OMS también ha calculado que más de la mitad de los medicamentos se prescriben, dispensan o venden de forma inapropiada, y que la mitad de los pacientes no los toman correctamente. Este uso incorrecto puede adoptar la forma de un uso excesivo, insuficiente o indebido de medicamentos de venta con o sin receta, lo cual tiene impacto en la salud pública: mayor resistencia a los antimicrobianos, incremento de la tasa de reacciones adversas, etc. Es así que la OMS, para mejorar el uso racional de los medicamentos mencionan que se debe: 1) efectuar seguimiento del uso mundial de los medicamentos y de las políticas farmacéuticas, 2) proporcionar orientaciones de política y apoyo a los países para que hagan seguimiento del uso de los medicamentos y formulen, apliquen y evalúen estrategias nacionales para fomentar su uso racional, y 3) elaborar e impartir programas de capacitación para los profesionales sanitarios nacionales acerca del seguimiento del uso de los medicamentos y su mejoramiento en todos los niveles del sistema de salud<sup>(47-49)</sup>.

La combinación a dosis fija (CDF) es definido<sup>(50)</sup> por la FDA “cuando 2 ó más ingredientes farmacéuticos activos se combinan en una forma farmacéutica, si cada componente contribuye al efecto declarado”; así también, define la combinación de un producto farmacéutico como: la combinación de un medicamento y un dispositivo médico o producto

biológico, y un dispositivo médico o un medicamento, dispositivo médico y un producto biológico.

La EMA define<sup>(60)</sup>, “cada sustancia de la CDF debe tener documentación que contribuya con la combinación, así la dosis de cada una de las sustancias debe garantizar que la combinación es segura y eficaz de manera significativa para una determinada población”.

La OMS<sup>(51)</sup> la define como, “la combinación de 2 ó más sustancias activas a una determinada dosis”. Este término se utiliza generalmente para referirse a una combinación particular de ingredientes activos con independencia de la formulación o marca. Se puede administrar como productos individuales o como productos en una determinada forma farmacéutica; para la cual, la OMS define cuatro (4) escenarios posibles que a continuación se describen:

### **Resumen de los escenarios de las combinaciones a dosis fijas - OMS**

Del producto farmacéutico terminado, en combinación a dosis fija (CDF-FPP) puede ser clasificado en cualquiera de los siguientes cuatro escenarios; cuyas directrices están destinadas a abordar para cada escenario:

**Escenario 1.** La nueva CDF contiene los mismos principios activos en las mismas dosis que un CDF ya existente, es decir que es un "genérico" de la CDF; son productos "de fuentes múltiples". La eficacia, seguridad y calidad ya han sido establecidas.

**Escenario 2.** La nueva CDF contiene los mismos principios activos a la misma dosis que a un régimen conocido de productos ya establecido para una entidad, y el régimen de dosificación es el mismo. Alternativamente, en todos los casos, el régimen establecido tiene un perfil de eficacia y seguridad bien caracterizado, y todas las combinaciones a dosis fija utilizada en la obtención de pruebas clínicas han demostrado ser de buena de calidad.

### **Escenario 3**

- La nueva CDF combina principios activos, de eficacia y seguridad ya establecidas, pero no han sido utilizados anteriormente en combinación para esta indicación.
- La nueva CDF incluye una combinación de principios activos, de eficacia y seguridad establecidas, pero que será utilizado en un régimen de dosificación diferente.

**Escenario 4.** El CDF contiene uno o más nuevas entidades químicas

### **Preferencia entre los monofármacos o combinaciones a dosis fija (CDF)**

El listado de medicamentos esenciales de la OMS recomienda que la formulación de la mayoría de medicamentos debe tener un solo principio activo o Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), y si hubiera combinaciones a dosis fija (CDF) se deben considerar cuando presentan ventajas significativas, por ejemplo, un mejor efecto terapéutico respaldado en la evidencia científica<sup>(53)</sup>.

Las combinaciones a dosis fija pueden resultar de utilidad si reúnen varios de los requisitos:

- Existe justificación médica para combinar los principios activos.
- Existe un grupo de pacientes para el cual la combinación con la dosis de los principios activos resultan adecuadas, y cuando mayor sea el grupo, mayor fuerza tendrá esta asociación.
- La combinación tiene una mayor eficacia que los principios activos administrados por separado, a las mismas dosis.
- La incidencia de reacciones adversas con el uso de las combinaciones es menor que la observada con la administración por separado de los principios activos.
- Para los antimicrobianos la combinación se asocia a una menor incidencia de resistencia.
- Un principio activo actúa como potenciador de otro (ejemplo ritonavir asociado a lopinavir o sulfametoxazol asociado a trimetoprim, etc).
- Los principios activos tienen una farmacocinética y farmacodinamia compatibles.
- Se simplifica la terapia particularmente cuando se trata de esquemas terapéuticos complejos o numerosos.
- Cuando uno de los principios activos sirva para minimizar el riesgo de abuso del otro principio.
- Los principios activos son química y fisicoquímicamente compatibles, o se ha utilizado una formulación especial para contrarrestar cualquier incompatibilidad.
- Otras ventajas potenciales de las CDF pueden incluir:
  - Conveniencia para prescriptores y pacientes
  - Mejoramiento de la adherencia al tratamiento
  - Simplificación de la logística de adquisición, almacenamiento y distribución
  - Menor costo del tratamiento.

Lo considerado anteriormente debe estar sólidamente fundamentado. Se debe, asimismo, desalentar la selección y uso de CDF cuando en la práctica clínica la dosificación de los principios activos deba ajustarse por separado, para cubrir las necesidades de los pacientes. Esto es de especial importancia cuando uno o más de los principios activos tiene una ventana terapéutica estrecha o una curva dosis-respuesta empinada. Otras

razones que no favorecen el uso de las CDF son: una mayor incidencia o severidad de las reacciones adversas con el uso de la CDF, la aparición de efectos adversos no observados con el uso separado de los principios activos o la presencia de interacciones farmacocinéticas adversas entre los principios activos.

En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, las principales razones para el tratamiento combinado son: 1) mejorar el control de la glucemia, 2) reducir la resistencia a la insulina, 3) obtener efectos benéficos sobre los factores de riesgo cardiovascular, 4) favorecer un peso corporal deseable, 5) disminuir la dosis individual de los medicamentos combinables, y así probablemente, disminuir el riesgo de hipoglucemia y de otros efectos secundarios.

En la actualidad, además de la insulina, se dispone de cinco clases de medicamentos para el tratamiento por vía oral, como ya se ha mencionado en párrafos anteriores: sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa glucosidasa, tiazolidinedionas (glitazonas) y meglitinidas (glinidas). Los mecanismos de acción son diferentes y su combinación logra efectos benéficos sinérgicos, aditivos, que reducen los niveles de glucosa y de hemoglobina glucosilada (HbA1c), y de esta manera, contribuyen a la prevención o retardo de las complicaciones crónicas, micro y macrovasculares.

### 2.3. Marco conceptuales o glosario<sup>(54)</sup>

**Acontecimiento adverso (Adverse event).** Un desenlace adverso que ocurre durante o después del uso de un medicamento u otra intervención, pero que no es necesariamente causado por ésta.

**Aleatorización (Randomisation).** Es el proceso de asignar aleatoriamente a los participantes a una de las ramas de un ensayo controlado. Tiene dos componentes: la generación de una secuencia aleatoria y su implementación. La manera ideal de hacerlo es que los sujetos que entran en un estudio no conozcan la secuencia (ocultación de asignación).

**Análisis por intención de tratar (Intention to treat analysis).** Una estrategia para analizar los datos de un ensayo aleatorizado y controlado. Todos los participantes se incluyen en la rama a la que fueron asignados, hayan o no recibido (o completado) la intervención que se administró en esa rama. El análisis de intención de tratar evita el sesgo causado por la pérdida de participantes, que puede alterar la equivalencia inicial establecida por la aleatorización y que puede reflejar una falta de adherencia al protocolo. El término se utiliza a menudo de forma incorrecta en publicaciones de ensayos cuando se han excluido algunos participantes.

**Calidad (Quality).** Una leve noción de la fuerza metodológica de un estudio, que normalmente indica el grado de prevención de sesgo.

**Cegamiento (Blinding).** El proceso de prevenir que los que están relacionados con un ensayo se enteren del grupo al que pertenece un participante. El riesgo de sesgo se minimiza cuando el menor número posible de personas sabe quién recibe la intervención experimental y quién la intervención control. Participantes, cuidadores, evaluadores del desenlace y analistas son todos candidatos al cegamiento. No siempre es posible cegar a ciertos grupos, por ejemplo a cirujanos en ensayos quirúrgicos. Los términos ciego simple, doble ciego y triple ciego son de uso común, pero no se usan de forma consistente y por tanto son ambiguos a menos de que se describan las personas que han sido cegadas. (También llamado enmascaramiento).

**Clínicamente significativo (Clinically significant).** Un resultado (p.ej., el efecto de un tratamiento) que es lo suficientemente grande para ser de importancia práctica para pacientes y proveedores de cuidados sanitarios. Esto no es igual a estadísticamente significativo. La evaluación de la significación clínica toma en cuenta factores tales como el tamaño del efecto de un tratamiento, la gravedad de la condición que se está tratando, los efectos secundarios del tratamiento y el coste.

**Cointervención (Co-intervention).** La aplicación de procesos diagnósticos o terapéuticos adicionales a personas que reciben un programa de tratamiento específico. En un ensayo controlado pueden recibir cointervenciones los miembros de uno o ambos de los grupos experimental y control.

**Comorbilidad (Co-morbidity).** La presencia de una o más enfermedades, además de las que son de principal interés. En un estudio en que se investiga el tratamiento para una enfermedad, algunos de los individuos pueden tener otras enfermedades que podrían afectar su desenlace. (La comorbilidad puede ser un factor de confusión).

**Control (Control).** 1. (En un estudio controlado) Un participante en la rama que sirve de comparación para una o más intervenciones experimentales. Los controles pueden recibir un placebo, ningún tratamiento, tratamiento estándar, o una intervención activa, cómo sería un medicamento estándar. 2. (En un estudio de casos y controles) Una persona que no tiene la enfermedad o desenlace de interés. 3. (En estadística) Tener en cuenta, o ajustar según las influencias u observaciones externas.

**Desenlace (Outcome).** Un componente del estado clínico y funcional de un/a participante después de una intervención y que se usa para evaluar la efectividad de una intervención.

**Desenlace primario (Primary outcome).** El desenlace más importante.

**Desenlace secundario (Secondary outcome).** Un desenlace utilizado para evaluar efectos adicionales de la intervención que a priori se identificó cómo menos importante que los desenlaces primarios.

**Desenlaces indirectos (Surrogate outcomes).** Ver criterios indirectos de valoración (surrogate endpoints).

**Diferencia de riesgos (Risk difference).** La diferencia en el tamaño del riesgo entre dos grupos. Por ejemplo, si un grupo tiene un riesgo del 15% de contraer una enfermedad específica y el otro tiene un riesgo del 10%, la diferencia de riesgos es de cinco puntos porcentuales. (También llamada diferencia absoluta de riesgo, reducción absoluta del riesgo).

**Dosis dependiente (Dose dependent).** Respuesta a un medicamento que puede estar relacionada con la cantidad administrada (p.ej., la dosis). A veces se hacen los ensayos para probar el efecto de distintas dosis del mismo medicamento. Esto puede ser para ver tanto los beneficios como los daños.

**Efecto adverso (Adverse effect).** Un acontecimiento adverso en el cual hay una posibilidad razonable de la existencia de una relación causal entre el medicamento/ intervención y el acontecimiento. El término “efecto adverso” se refiere a todas las intervenciones, mientras que “reacción adversa a medicamento” (RAM) se usa sólo con medicamentos. En el caso de los medicamentos, un efecto adverso tiende a ser visto desde el punto de vista del medicamento y una reacción adversa es vista desde el punto de vista del paciente.

**Efecto secundario (Side effect).** Cualquier efecto no intencionado de una intervención. Los efectos secundarios normalmente están asociados a productos farmacéuticos, en cuyo caso están relacionados con las propiedades farmacéuticas del medicamento en dosis que se usan con objetivo terapéutico en humanos.

**Eficacia (Efficacy).** El grado en que una intervención produce un resultado beneficioso en circunstancias idóneas. Los ensayos clínicos que evalúan eficacia a veces se llaman ensayos explicativos y se restringen a participantes que cooperan totalmente.

**Ensayo clínico (Clinical trial).** También llamado estudio de intervención. Un experimento para comparar los efectos de dos o más intervenciones sanitarias. Ensayo clínico es un término general que se usa para una variedad de diseños de ensayos sanitarios,

incluyendo los ensayos no controlados, ensayos controlados, y ensayos controlados aleatorizados.

**Ensayo de no-inferioridad (Non-inferiority trial).** Un ensayo diseñado para determinar si el efecto de un tratamiento nuevo no es peor que un tratamiento estándar en más de una cantidad pre-especificada. Es una versión unilateral de un ensayo de equivalencia.

**Ensayo multicéntrico (Multicentre trial).** Un ensayo llevado a cabo en varias zonas geográficas. A veces los ensayos se desarrollan entre varias instituciones, en lugar de una sola institución, especialmente cuando se necesita un gran número de participantes.

**Gold Standard o patrón oro.** El método, procedimiento, o medida que se acepta universalmente como la mejor, con la cual se debe comparar todo nuevo procedimiento.

**Grupo control (Control group):** También llamado grupo de comparación.<sup>1</sup> (En un ensayo controlado:). Rama que sirve de comparación para una o más intervenciones experimentales. Ver también control.). 2. [En un estudio de casos y controles]. El grupo que no tiene la enfermedad o desenlace de interés.

**Intervención (Intervention).** El proceso de intervenir en personas, grupos, entidades u objetos en un estudio experimental. En ensayos controlados a veces se usa para describir los regímenes en todos los grupos de comparación, incluyendo el placebo y las ramas sin tratamiento. Ver también tratamiento, intervención experimental y control.

**Morbilidad (Morbidity).** Enfermedad o daño. Ver también comorbilidad (co-morbidity).

**Número necesario a tratar hasta dañar (Number needed to treat to harm).** Es un número que hay que tratar para beneficiar relacionado con un efecto dañino. Es un cálculo de cuántas personas necesitan recibir un tratamiento antes de que una tenga un desenlace perjudicial, o una persona menos tuviera un desenlace beneficioso. (También llamado NNH, NNTH, número necesario para dañar.)

**Número necesario a tratar para beneficiar (Number needed to treat to benefit).** Un cálculo de cuántas personas necesitan recibir un tratamiento antes de que una persona tenga un desenlace beneficioso. Por ejemplo, si se necesita dar una medicación de prevención de ictus a 20 personas antes de prevenir un ictus, entonces el número que se necesita tratar para beneficiar con ese medicamento de prevención de ictus es 20. El NNTb se calcula como el recíproco de la diferencia de riesgo absoluta. (También llamado NNT, NNTB, número necesario a tratar.)

**Placebo.** Una sustancia o procedimiento inactivo que se le administra a un participante, normalmente para comparar sus efectos con los de un medicamento o intervención verdadera, pero a veces por el beneficio psicológico del participante al pensar que recibe un tratamiento. Los placebos se utilizan en los ensayos clínicos para cegar a los sujetos sobre su asignación al tratamiento. El placebo no debe distinguirse de la intervención activa para asegurar un cegamiento adecuado.

**Razón de riesgos (Risk ratio).** El cociente de riesgos en dos grupos. En los estudios de intervención es el cociente del riesgo en el grupo intervención con el riesgo en el grupo control. Una razón de riesgos de uno indica que no existe diferencia entre los grupos de comparación. Para los desenlaces no deseados, una razón de riesgos menor de uno indica que la intervención fue efectiva en reducir el riesgo de ese desenlace. (También llamado riesgo relativo. RR.)

Reducción del riesgo relativo (Relative risk reduction). La reducción proporcional del riesgo en un grupo de tratamiento comparada con el otro. Es uno menos la razón de riesgos. Si la razón de riesgos es 0,25, la reducción del riesgo relativo es  $1 - 0,25 = 0,75$ , o 75%.

**Reducción absoluta de riesgo (Absolute risk reduction).** Ver diferencia de riesgo (risk difference).

**Seguimiento (Follow-up).** La observación durante un período de tiempo de los participantes en un estudio/ensayo para medir los desenlaces que se investigan.

**Seguridad (de una intervención:) (Safety [of an intervention:])** Se refiere a efectos adversos importantes, cómo los que amenazan la vida, requieren un ingreso hospitalario o prolongan un ingreso, acaban en incapacidad permanente, o causan anomalías congénitas. Los efectos adversos indirectos, cómo los accidentes de tráfico, la violencia, y las consecuencias dañinas de los cambios de ánimo también pueden ser importantes.

**Sesgo (Bias) [En estadística].** Un error o desviación sistemática en los resultados o inferencias de un estudio. En los estudios sobre los efectos de la atención sanitaria, los sesgos pueden surgir de las diferencias sistemáticas en las características de los grupos que se comparan (sesgo de selección), en la asistencia prestada o la exposición a otros factores, aparte de la intervención de interés (sesgo de realización), en los abandonos o exclusiones de las personas incluidas inicialmente en el estudio (sesgo de desgaste) o en la evaluación de las variables de desenlace (sesgo de detección). Las revisiones de los estudios pueden también estar especialmente afectadas por el sesgo de reporte cuando sólo está disponible una porción sesgada de todos los datos relevantes.

**Sesgo de reporte (Reporting bias).** Un sesgo causado por la disponibilidad de sólo un subconjunto de todos los datos relevantes que se tienen. La publicación de una investigación puede depender de la naturaleza y dirección de los resultados del estudio. Estudios en los que no se encuentra que una intervención ha sido efectiva a veces no se publican. A causa de esto, las revisiones sistemáticas que no incluyen estudios sin publicar pueden sobrestimar el verdadero efecto de una intervención. Además, un informe publicado puede presentar un conjunto de resultados sesgado (p.ej., sólo desenlaces o subgrupos en que se encontró una diferencia con significación estadística). También llamado sesgo de publicación.

**Sesgo de selección (Selection bias).** 1. Diferencias sistemáticas entre grupos de comparación en cuanto a pronóstico o respuesta al tratamiento. La asignación aleatoria con una adecuada ocultación de asignación protege contra el sesgo de selección. Otros métodos para elegir a quiénes recibirán la intervención son más propensos al sesgo porque las decisiones pueden estar relacionadas con el pronóstico o la respuesta al tratamiento. 2. Un error sistemático en revisiones debido a cómo se seleccionan los estudios a ser incluidos. El sesgo de información es un ejemplo de esto. 3. Una diferencia sistemática en las características de aquellos que se seleccionan para un estudio y aquellos que no. Esto afecta la validez externa pero no la validez interna.

**Tratamiento (Treatment).** El proceso de intervenir en las personas con el objetivo de mejorar la salud o esperanza de vida. A veces, sobretodo en libros de estadística, la palabra se usa para referirse a todos los grupos de comparación, incluyendo los de las ramas placebo y sin tratamiento de un ensayo controlado, e incluso a intervenciones diseñadas para prevenir desenlaces no deseados en personas saludables, en vez de curar a personas enfermas.

**Tratamiento convencional (Conventional treatment).** El tratamiento estándar o usual para una enfermedad específica en un momento determinado.

**Validez (Validity).** El grado en que un resultado (de una medida o un estudio) puede ser verdadero y libre de sesgo (errores sistemáticos). La validez tiene también otros significados, normalmente acompañados de una palabra o frase que los califica; por ejemplo, en el contexto de mediciones, se usan expresiones tales como “validez de constructo”, “validez de contenido” y “validez de criterio”.

**Validez externa (External validity).** El grado en que los resultados dan una base adecuada para hacer generalizaciones a otras circunstancias. Por ejemplo, un metanálisis de ensayos con pacientes mayores puede no ser generalizable a niños. (También se le llama generalizabilidad o aplicabilidad.)

**Validez interna (Internal validity).** El grado en que el diseño y desarrollo de un estudio han podido evitar el sesgo. La variación en la calidad puede explicar la variación en los resultados de los estudios incluidos en una revisión sistemática. Ensayos con un diseño más riguroso y de mejor calidad darán resultados que se acerquen más a la realidad. (También se le llama calidad metodológica, pero se le relaciona más con la prevención del sesgo.)

**Variable (Variable).** Un factor que difiere dentro de y entre grupos de personas. Las variables incluyen características del paciente tales como la edad, sexo y tabaquismo, o medidas como la tensión arterial o el índice de depresión. También puede haber variables de tratamiento o enfermedad, p.ej., en un estudio de nacimientos, el tiempo que estuvo una persona de parto, y variables de desenlace. El conjunto de valores de una variable en una población o muestra se conoce como una distribución.

## CAPITULO 3: METODOLOGÍA

### 3.1. Tipo y diseño de investigación

Estudio cuantitativo, bibliográfico, retrospectivo

### 3.2. Unidad de análisis

Artículo publicado de estudio clínico aleatorizado y controlado.

### 3.3. Población en estudio

Número total de artículos publicados de estudios clínicos aleatorizados y controlados.

### 3.4. Tamaño de muestra

Número total de artículos publicados de estudios clínicos aleatorizados y controlados durante 2000 al 2012.

### 3.5. Selección de muestra

Se identificó las combinaciones a dosis fijas (CDF) de metformina + glimepirida, en forma farmacéutica y combinación de concentraciones de cada uno de los ingredientes farmacéuticos activos, disponibles en el mercado farmacéutico del Perú.

Las CDF identificadas fueron clasificadas de acuerdo a los escenarios y requisitos sobre eficacia, seguridad y racionalidad propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los aspectos de calidad y administrativos de un CDF no fueron considerados en este análisis.

Tabla 1. Información requerida para la autorización de comercialización de CDF de los productos farmacéuticos.

Recomendación de la OMS.

Requerimientos	Escenario 1	Escenario 2	Escenario 3	Escenario 4
Racionalidad	No usualmente	No usualmente	Si	Si
Ventajas/desventajas	No usualmente	No usualmente	Si	Si
Datos de biodisponibilidad	No usualmente	No usualmente	Algunas veces	Si
Farmacología pre clínica y seguridad	No usualmente	No usualmente	Algunas veces	Si
<b>Eficacia y seguridad clínica</b>	<b>No usualmente</b>	<b>No usualmente</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>

Origen: Adaptado de la WHO, 2005.

Se realizó la búsqueda de los artículos científicos de estudios clínicos de la CDF de “metformina + glimepirida” de acuerdo al Centro de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) de la Duke University Medical Center Library<sup>(55)</sup>.

### Búsqueda en revisiones sistemáticas o metaanálisis:

1. Sistema de revisión/Metaanálisis: “The Cochrane Database of Systematic Reviews”, “The Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE)” y “Systematic Reviews are also searchable in PubMed”.

2. Tópicos de apreciación crítica: evaluación y síntesis de múltiples estudios clínicos, lo cuales incluyen “National Guideline Clearinghouse”, “ACP PIER” y “DynaMed”.
3. Artículos individuales de apreciación crítica: “The ACP Journal Club”, “Bandolier”, “BMJ Evidence Updates”

### Búsqueda en recursos con filtros: “búsquedas específicas”

Se identificaron todas las publicaciones biomédicas desde el año 2000 hasta 2012, de estudios clínicos de la CDF de “metformina + glimepirida” en bases de datos PubMed, EMBASE, Lilacs y bases de datos de revisiones especializadas.

### Estrategias de búsqueda

Se realizaron preguntas clínicas bien estructuradas y relevantes de acuerdo a las recomendaciones del Centro de Medicina Basada en Evidencia<sup>(56)</sup> (CEBM) de la Universidad de Oxford.

**Tabla 2. Formulación de preguntas clínicas (PICO) de acuerdo al CEBM.**

PICO <sup>(56)</sup>	Paciente o problema	Intervención (tratamiento)	Intervención comparativa	Outcomes
<b>Pasos para construir preguntas</b>	Diabetes mellitus tipo 2	Combinación a Dosis Fija (CDF) de metformina más glimepirida.	Otros medicamentos hipoglicemiantes orales, ejemplo (metformina más glibenclamida, metformina más pioglitazona, etc.)	Reducir la morbi/mortalidad o reducir los niveles de HbA1c.

Para la búsqueda de los artículos se utilizaron los términos:

**Search #1:** (“metformin” OR “glimepiride”) AND (“combination”)

**Search #2:** (“metf\*” OR “glime\*”) AND (“combination”)

**Search #3:** "glimepiride metformin combination"[All Fields] AND Clinical Trial[ptyp]

**Search #4:** ("metformin"[MeSH Terms] OR "metformin"[All Fields]) AND ("glimepiride"[Supplementary Concept] OR "glimepiride"[All Fields]) AND combination[All Fields].

**Search #5:** (("metformin"[MeSH Terms] OR "metformin"[All Fields]) AND ("glimepiride"[Supplementary Concept] OR "glimepiride"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms].

**Search #6:** ("metformin"[MeSH Terms] OR "metformin"[All Fields]) AND ("glimepiride"[Supplementary Concept] OR "glimepiride"[All Fields]).

**Search #7:** "glimepiride"[All Fields] AND "Metformin"[All Fields] AND Clinical Trial[ptyp]

**Search #8:** “FDC, Fixed-dose drug combinations, fixed-ratio drug combinations, assessment, guidelines, rationale, irrational, policy and developing countries”,

Se buscó publicaciones de estudios clínicos hasta diciembre 2012 en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane y en el Registro Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Controlled Trials Register - Cochrane Library). Además en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, PROQUEST, BIREME, TRIP DATABASE, LILACS y Scielo. Adicionalmente se procedió a extender la búsqueda hasta Junio 2014 a fin de ampliar las publicaciones. Se ha tenido en cuenta artículos en 4 idiomas: Español, Inglés, Francés y Portugués.

No se realizó la búsqueda en libros de resúmenes de congresos sobre el tema, ni se contactó directamente con los investigadores de los estudios. Solamente se contactó con el Centro Nacional de Información de Medicamentos (CENADIM) de DIGEMID, para solicitarles el artículo completo.

Para la evaluación de eficacia y seguridad de medicamentos hipoglicemiantes en combinaciones a dosis fijas (CDF), se consideró las “Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus” de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA: European Medicine Agency), la “Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention” de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (US FDA: Food and Drug Administration) y la “Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products” recomendado por la Organización Mundial de la Salud (WHO: World Health Organization).

## **Procedimiento para la ubicación y selección de estudios clínicos de la CDF**

### **Criterios de inclusión**

- Tipos de estudios: ensayo clínico aleatorio, controlado y doble ciego.
- Tipos de participantes: adultos con diabetes mellitus tipo 2, con o sin otras enfermedades asociadas
- Tipos de intervención: metformina asociada a glimepirida versus placebo, dieta, u otro tratamiento farmacológico utilizado para disminuir los niveles de glucemia.
- Metformina + glimepirida versus placebo
- Metformina + glimepirida versus metformina + glibenclamida
- Metformina + glimepirida versus metformina + glipizida
- Metformina + glimepirida versus metformina + inhibidores de alfa-glucosidasa
- Metformina + glimepirida versus metformina + insulina
- Metformina + glimepirida versus sulfonilurea + inhibidores de alfa-glucosidasa
- Metformina + glimepirida versus sulfonilurea + insulina

- Metformina + glimepirida versus sulfonilurea + tiazolidinedionas
- Metformina + glimepirida versus otras intervenciones orales

Identificado los estudios clínicos de acuerdo a los criterios de inclusión, se procedió a incorporar aquellos estudios que hayan considerado los criterios propuestos en las guías de la FDA<sup>(58,59)</sup> y de la EMA<sup>(60)</sup> para la valoración de eficacia y seguridad de nuevos medicamentos en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, incluido las combinaciones a dosis fijas de medicamentos. Ver tabla 3

**Tabla 3. Resumen de los criterios de eficacia y seguridad considerados por la FDA y EMA para autorizar la comercialización de medicamentos para el tratamiento de la DM tipo 2.**

	FDA 2008	EMA 2012
<b>Fase de estudio</b>	<b>Estudio clínico fase 3</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios de superioridad</li> <li>• Estudios de no inferioridad</li> </ul>	<b>Estudios clínico fase 3</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No inferioridad</li> <li>• Estudios confirmatorios (6 meses de duración, preferiblemente comparado con control positivo y luego una duración de hasta 12 meses), el endpoint primario sería HbA1c</li> </ul>
<b>Endpoint primario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de la HbA1c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de la HbA1c (<math>\leq 7</math> y/o 6.5%)</li> </ul>
<b>Endpoint secundario</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa plasmática en ayunas (FPG), promedio al menos 7 mediciones antes y después de las 3 comidas y antes de acostarse (en estudios cortos de 8 semanas puede considerarse endpoint primario).</li> </ul>
<b>Tamaño de muestra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al menos 2500 pacientes, distribuidos de acuerdo a la edad, sexo, procedencia étnica, duración y severidad de la diabetes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes enrolados deben ser representativos en términos demográficos, procedencia étnica, comorbilidad (incluyendo enfermedad cardiovascular) y tipos, duración y severidad de la diabetes. Los grupos deben ser lo suficientemente balanceados: edad, sexo, IMC, duración y severidad de la enfermedad.</li> </ul>
<b>Duración de tratamiento (tiempo de estudio)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al menos de 1300 a 1500 pacientes por 1 año o al menos 300 a 500 pacientes por 18 meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El placebo solo debe ser considerado en estudios cortos y los pacientes enrolados no deben de tener más de 2 años de diagnóstico de diabetes y HbA1c <math>\leq 8.5\%</math>. Estudios con placebo por más de 6 meses generalmente no es recomendado.</li> <li>• Estudios de 6 meses de duración, preferiblemente comparado con control positivo y luego una duración de hasta 12 meses</li> <li>• Estudios a largo plazo de 18 a 24 meses son necesarios (seguridad).</li> </ul>
<b>Seguridad</b>	De acuerdo al ADA <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenir complicaciones microvasculares y macrovasculares.</li> <li>• Riesgo de Hipoglucemia (<math>\leq 70</math> mg/dL) u otra evento adverso.</li> </ul>	De acuerdo al ADA, EASD, ISPAD <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenir complicaciones microvasculares y macrovasculares.</li> <li>• Riesgo de hipoglucemia (<math>\leq 70</math> mg/dL)</li> <li>• Desordenes de la sangre, hígado y piel deben ser monitorizados</li> </ul>
<b>Diseño de estudio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doble ciego, controlado de grupos paralelos.</li> <li>• Estudios clínicos fase 3, con 6 meses de tratamiento puede ser aplicado, el que debe contener un control rigurosamente controlado o de los pacientes, aleatorizados, doble ciego controlado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doble ciego, controlado de grupos paralelos.</li> <li>• Diseño cruzado para estudios exploratorios de hasta 3 meses (con placebo).</li> </ul>

con sustancia activa – doble dummy.		
<b>Otras pruebas</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil lipídico (LDL, HDL y triglicéridos).</li> </ul>
<b>Seguridad a largo plazo</b>	<b>Evaluación de riesgo cardiovascular en nuevas terapia antidiabética para el tratamiento de la diabetes tipo 2 – FDA, considera:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Establecer de forma ciega los eventos cardiovasculares (mortalidad cardiovascular, infarto a miocardio y accidente cerebro vascular, e incluso se debe incluir reportes de hospitalización debido a síndrome coronario, procedimiento de revascularización y otros endpoint) durante todos los estudios de fase 2 y 3.</li> <li>• Diseño apropiado para realizar un metaanálisis: Incluir pacientes moderado a elevado riesgo cardiovascular, ancianos con algún grado de insuficiencia renal (esta población es la más apropiada).</li> <li>• 2 años de seguimiento (y no 3 a 6 meses típicamente)</li> </ul>	<b>Seguridad cardiovascular a largo plazo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metaanálisis de seguridad de acuerdo a datos disponibles.</li> <li>• Incluir pacientes con más de 8 a 10 años de enfermedad, pacientes ancianos, con complicaciones microvasculares (ejemplo deterioro de la función renal), sujetos con riesgo cardiovascular (ejemplo hipertensión, hiperlipemia), elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares, e historia confirmada de enfermedad cardíaca isquémica y/o insuficiencia cardíaca congestiva, deben incluirse en el desarrollo clínico.</li> <li>• Adicionalmente: peso, retención de líquidos, hipertensión y arritmia</li> </ul>

### **Criterios de exclusión**

Estudios de cohorte, casos y controles, reporte de casos, opiniones de expertos y estudios pre clínicos.

### **3.6 Análisis de Datos**

El análisis de datos comprende dos aspectos:

#### **A) Análisis de la calidad de las publicaciones biomédicas seleccionadas**

La evaluación de la calidad de cada uno de los ensayos clínicos se basó en la validez interna. Se usó los criterios de Oxford Quality Score de calidad metodológica y CONSORT 2010 para evaluar la transparencia. A continuación se describen cada uno de ellos:

**A.1. De acuerdo a la validez interna de cada ensayo mediante los criterios de la Oxford Quality Score** (Jadad 1996) “calidad metodológica”. Herramienta considerada en el Manual Cochrane – Cochrane Handbook<sup>(61)</sup>.

1. ¿El estudio se asignó al azar? (1 = sí; 0 = no).
2. ¿El método de asignación al azar se describió correctamente y fue adecuado? (0 = no descrito; 1 = descrito y adecuado; -1 = descrito, pero inadecuado).
3. ¿El estudio se describió como doble ciego? (1= sí; 0 = no).
4. ¿El método de doble cegamiento se describió correctamente y fue adecuado? (0

= no descrito; 1 = descrito y adecuado; -1 = descrito, pero no adecuado).

5. ¿Hubo una descripción de las retiradas y de los abandonos suficiente como para determinar el número de pacientes en cada grupo de tratamiento que ingresó y completó el ensayo? (1 = sí; 0 = no).

Cada ensayo recibió una puntuación de cero a cinco puntos, donde las puntuaciones mayores indican una calidad metodológica mayor: 5 puntos: alta calidad, 4 puntos: moderada calidad y menor o igual a 3 puntos baja calidad.

**A.2. De acuerdo a la Declaración CONSORT 2010<sup>(59)</sup>.** Instrumento que apareció el año 1996. Se evaluó la metodología de una estudio clínico aleatorizado a partir de una publicación, se valoró la descripción detallada, exactitud y transparencia, su diseño, ejecución, análisis y resultados. La declaración CONSORT 2010 consta de una lista de comprobación de 25 ítems (Anexo 01) que se consideran críticos y que por tanto debe incluirse en toda las publicaciones, junto con un diagrama (Anexo 01) para ilustrar el flujo de individuos participantes a lo largo del estudio.

## **B) Análisis crítico de publicaciones biomédicas: eficacia y seguridad**

Se realizó a través del análisis de los resultados de los estudios clínicos y el análisis e interpretación de los resultados.

### **B.1. Análisis de resultados de cada uno de los ensayos clínicos**

#### **B.1.1. Tipos de medidas de resultado**

##### ***Medidas de resultado principales***

Se buscó los eventos relacionados con la mortalidad y la morbilidad, con o sin tratamiento, del siguiente modo:

- Cualquier resultado relacionado con la diabetes (muerte súbita, muerte por hiperglucemia o hipoglucemia, infarto de miocardio fatal o no fatal, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, amputación [de al menos un dedo], hemorragia vítrea, retinopatía que requería fotocoagulación, ceguera en un ojo, o extracción de cataratas);
- Muerte relacionada con la diabetes (muerte por infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, vasculopatía periférica, nefropatía, hipoglucemia o hiperglucemia y muerte súbita);
- Mortalidad por todas las causas.

### **Medidas de resultado adicionales**

- Control de la glucemia (hemoglobina glucosilada [HbA1c] y glucemia en ayunas [GA]).
- Control de peso (kg) o índice de masa corporal (IMC).
- Cambios en niveles de lípidos en sangre: Colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos.
- Cambios en niveles de insulina y péptido C en sangre.
- Cambios en presión arterial.
- Determinación de microalbuminuria, tasa de filtración glomerular y flujo de plasma renal.
- Manifestación de efectos adversos (p.ej. hipoglucemia, efectos gastrointestinales y hematológicos). Cualquier otro efecto adverso

## **B.2. Cálculo, análisis e interpretación de la información**

Para el análisis del balance beneficio/riesgo de las publicaciones de ensayos clínicos *con buena calidad metodológica*, se valoró usando la herramienta Excel “Calculadora de tratamiento” de CASPe<sup>(63)</sup> que incluye la tabla 4 y determinaciones del riesgo relativo (RR), riesgo absoluto (RA), reducción del riesgo relativo (RRR), reducción del riesgo absoluto (RRA) y número necesario a tratar (NNT)

**Tabla 4. Distribución de pacientes diabéticos controlados y no controlados.**

	<b>Pacientes diabéticos grupo control</b>	<b>Pacientes diabéticos grupo CDF</b>	<b>Total</b>
<b>Expuestos</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>a + b</b>
<b>No expuestos</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>c + d</b>
<b>Total</b>	<b>a + c</b>	<b>b + d</b>	<b>a + b + c + d</b>

**Riesgo relativo:** es la muestra entre el riesgo de la población expuesta con respecto a la población no expuesta. Incidencia acumulada en expuestos/incidencia acumulada en no expuestos.

$$RR = a/(a+b)/c/(c+d)$$

- El RR=1 indica que no hay asociación entre la presencia del factor de riesgo y el evento.
- El RR>1 indica que existe asociación positiva, es decir, que la presencia del factor de riesgo se asocia a una mayor frecuencia de suceder el evento
- El RR<1 indica que existe una asociación negativa, es decir, que no existe factor de riesgo, que lo que existe es un factor protector.

**Riesgo absoluto:** incidencia del daño en la población total, dicho de otra manera, el riesgo absoluto es la probabilidad que tiene un sujeto de sufrir un evento a lo largo de cierto tiempo.

- Riesgo absoluto de la población total:

$$RA = (a+c)/(a+b+c+d)$$

- Riesgo absoluto de la población de expuestos:

$$RAe = a/(a+b)$$

- Riesgo absoluto de la población de no expuestos:

$$RAn = c/(c+d)$$

El riesgo absoluto puede indicar la magnitud del riesgo en un grupo de personas con una cierta exposición, pero debido a que no tiene en cuenta el riesgo de enfermedad en sujetos no expuestos, no indica si la exposición se asocia a un mayor riesgo de la enfermedad.

**Reducción del Riesgo Relativo (RRR):** reporta el porcentaje de reducción de riesgo del evento en el grupo tratado.  $[(\text{riesgo en expuestos} - \text{riesgo en no expuestos}) / \text{riesgo en no expuestos}] \times 100$ .

$$RRR = (1-RR) \times 100$$

**Reducción del Riesgo Absoluto (RA) o diferencia de riesgo:** la reducción del riesgo de sufrir el evento que se le atribuye al tratamiento el aumento del riesgo, en caso de un factor nocivo o adverso.

$$RA = RA \text{ no expuestos} - RA \text{ expuestos}$$

**Número necesario a tratar (NNT):** es el recíproco de la Reducción de Riesgo absoluto, es un valor o indicador específico para cada tratamiento. Describe la diferencia entre un tratamiento activo y un control (placebo u otro tratamiento) en lo que se refiere a lograr un resultado clínico concreto.

$$NNT = 1/RA \text{ (RA: reducción de riesgo absoluto)}$$

Un NNT de 1 significa que en todos los pacientes a los que se les da el tratamiento se produce un resultado favorable, a la vez que ningún paciente del grupo de comparación (placebo u otro tratamiento) tiene el resultado esperado. Mientras más grande es el NNT, mayor será el número de paciente a intervenir para obtener un resultado favorable.

## **C) Racionalidad de la CDF**

### **C.1. Análisis farmacocinético**

Los parámetros farmacocinéticos de metformina y glimepirida deben ser similares y en general se debe demostrar que una sustancia activa no altera los parámetros farmacocinéticos de la otra sustancia.

### **C.2. Análisis farmacodinámico**

Describir las características farmacodinámicas de metformina y glimepirida para sumar o potenciar la acción farmacológica (reducción de la glucosa post prandial y HbA1c), esto puede contribuir a la racionalidad de la combinación.

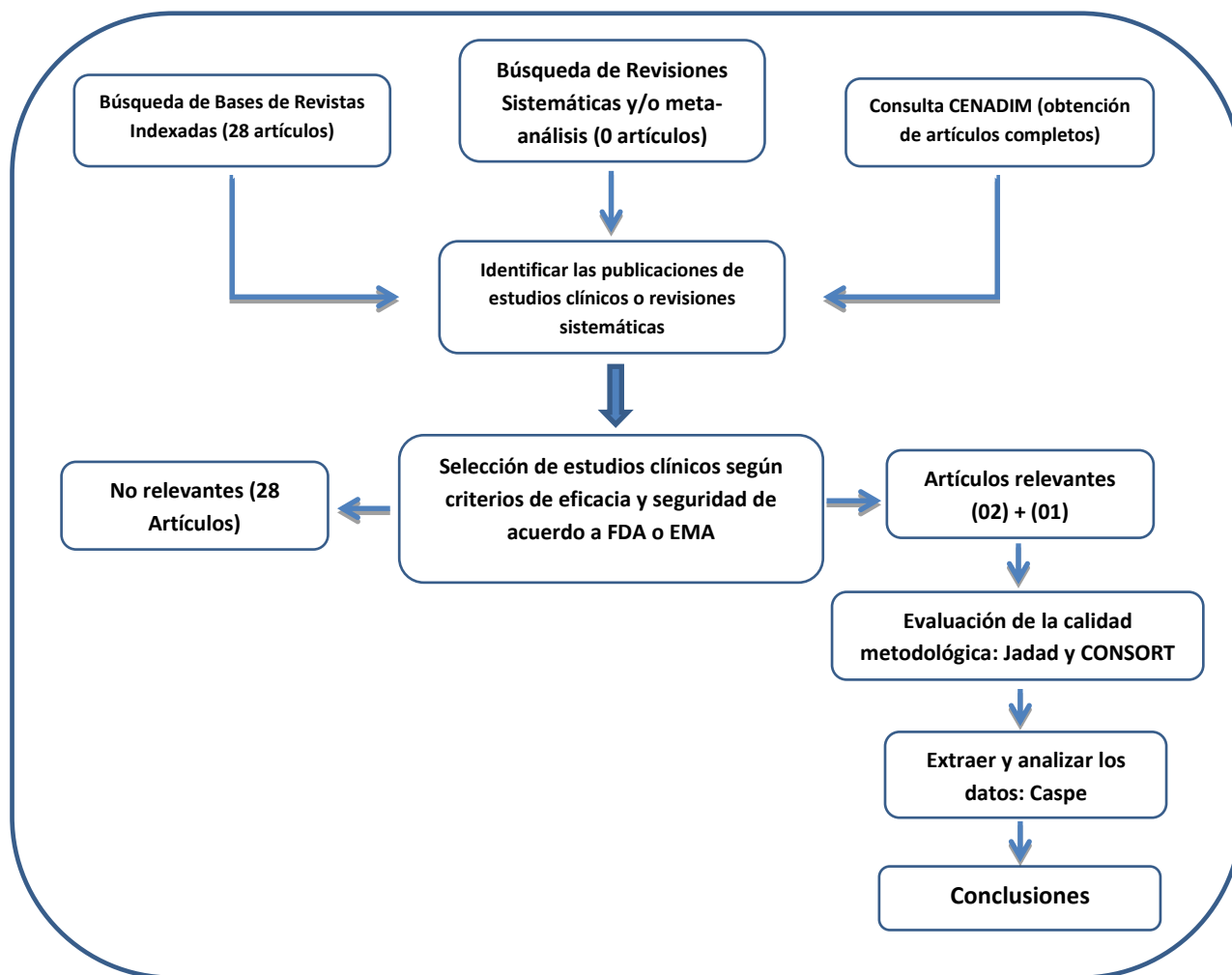
En algunos casos las combinaciones a dosis fijas deberán someterse a un análisis de dosis-respuesta para seleccionar la dosis de la combinación y tener una respuesta satisfactoria.

### **C.3. Descripción de las ventajas y desventajas de la CDF**

Se incluirán aspectos de eficacia, seguridad y relación farmacocinética y farmacodinámica de la CDF en comparación con cada uno de sus componentes.

## CAPITULO 4: RESULTADOS

Se identificó 28 publicaciones de glimepirida/metformina, usando las estrategias de búsquedas descritas en la metodología; asimismo, no se encontró alguna revisión sistemática o meta análisis sobre la CDF en las bases de datos: The Cochrane Database of Systematic Reviews, National Guideline Clearinghouse, ACP pier, DynaMed, The APC Journal Club, Bandolier, BMJ Evidence Uptodates y Up To Dates. Los artículos a los que no se logró acceder de manera completa, fueron solicitados al Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM) de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, Perú. La figura. 01 muestra los resultados de búsquedas y el procedimiento que se trabajó.



**Figura 01. Flujograma de búsqueda, selección y evaluación de las publicaciones de las CDF metformina/glimepirida**

En nuestro país se encuentra registrado en total once (11) CDF de glimepirida/metformina (Anexo 6) en diferentes concentraciones de glimepirida (desde 1 mg hasta 4 mg) y metformina (desde 250

mg hasta 1000 mg) en formas farmacéuticas de comprimidos de liberación inmediata y otros de liberación prolongada como se resume en la misma tabla.

De acuerdo a los criterios de selección de las publicaciones de estudios clínicos (consideraciones de las agencias reguladoras de medicamentos (FDA y EMA), no se incluyó ningún estudio; sin embargo, se procedió analizar las dos (02) únicas publicaciones que hacen referencia a la CDF glimepirida/metformina. Asimismo, se incluyó al artículo de Charpentier (2001), para el análisis de la calidad de la publicación y la valoración crítica (a pesar que no haya cumplido los criterios de selección por no ser una combinación a dosis fija en una sola forma farmacéutica), esto debido que González-Ortíz (2004 y 2009) y otras publicaciones sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, hacen referencia a este artículo para recomendar el uso de la combinación de glimepirida/metformina (Tabla 05).

No se encontró publicaciones de estudios clínicos a largo plazo de la CDF dónde se haya analizado resultados duros (morbilidad o mortalidad) en pacientes con diabetes mellitus tipos 2 que hayan sido tratados con la CDF glimepirida/metformina en comprimidos de liberación inmediata o liberación prolongada.

**Tabla 05. Resumen de publicaciones de estudios clínicos seleccionados para el análisis de calidad de la publicación y valoración crítica.**

Título de estudio (año de publicación)	Diseño	Objetivo	Endpoint	Duración del tratamiento	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Resultados
<b>Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in Type 2 diabetic patients (2001)</b> <b>Autor:</b> G. Charpentier, F. Fleury, M. Kabir, L. Vaur and S. Halimi	Aleatorizado, doble ciego, doble dummy, multicéntrico de grupos paralelos  n= 372 pacientes	Comparar el efecto de Glimepirida en combinación con Metformina versus la monoterapia de cada uno de los componentes en el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.	1°: HbA1c  2°: Glucosa pre y post prandial, insulina, péptido C, TG, LDL, CT, HDL, apoproteína B, PAS, PAD e IMC.  Evaluar los eventos adversos.	20 semanas, distribuidos en:  A) 12 semanas de titulación de dosis y  B) 8 semanas de fase de mantenimiento de dosis	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 entre 35 a 70 años, no controlados con metformina 2550 mg/día por al menos 4 semanas, con 1 año de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, IMC $\geq 23.0\text{kg/m}^2$ para mujeres y $\geq 25.0\text{Kg/m}^2$ para hombres, sin evidencia de cetonuria y glucosuria o pérdida de peso de manera espontánea. Tratamiento con medicamentos antihipertensivos e hipolipemiantes fue permitido.	Diabetes mellitus dependiente de insulina, alguna enfermedad crónica, grado 3 de obesidad ( $\text{IMC} \geq 40.0\text{kg/m}^2$ ), historia de evento cardiovascular en los últimos 6 meses, alergia a sulfonilureas, consumo de drogas o alcohol, tratamiento con otros fármacos hipoglicemiantes, miconazol, corticoides sistémicos u otro medicamento en investigación en los últimos 4 semanas.	Se dividieron en 3 grupos:  Metformina + placebo (75)  Glimepirida + placebo (150)  Metformina + Glimepirida (147).  Nota durante la fase de titulación, glimepirida inició con una dosis de 1 mg y fue incrementando de manera gradual: 2, 4 ó 6 mg una vez/día hasta estabilizar la glucosa.  La dosis de metformina 850 mg cada 8 horas (3 veces/día) fue constante durante todo el estudio.	<b>El tratamiento metformina/glimepirida redujo <math>-0.74\% \pm 0.96</math></b> fue más efectivo en la reducción de los niveles de HbA1c en comparación que glimepirida sola ( $+0.27 \pm 1.10$ ) o metformina sola ( $+0.07 \pm 1.20$ ). No se encontró diferencia significativa entre los tratamientos de metformina y glimepirida respecto a la reducción de HbA1c (diferencia media 0.12%, 95% CI -0.16 -0.40%; $p=0.369$ ).  Los 3 grupos: metformina, glimepirida y metformina/glimepirida manifestaron un promedio de 29%, 25% y 31% de eventos adversos respectivamente. El evento más reportado fue <b>hipoglicemia</b> , sin embargo, la incidencia de los síntomas fue significativamente mayor en el grupo metformina/glimepirida (22% versus 11% y 13 %, $p=0.039$ ).  Adicionalmente >50% de pacientes que recibieron la combinación, manifestaron más de 2 episodios de hipoglicemia, algunos llegando a hipoglicemia severa.

Título de estudio (año de publicación)	Diseño	Objetivo	Endpoint	Duración del tratamiento	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Resultados
<p><b>Eficacia y seguridad de la terapia hipoglicemiante oral combinada de glimepirida más metformina en una sola forma farmacéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y falla secundaria a monoterapia con glibenclamida (2004).</b></p> <p><b>Autor:</b> Manuel González-Ortiz y Esperanza Martínez-Abundis.</p>	<p>Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado.</p> <p>n=104 pacientes</p>	<p>Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia oral combinada de glimepirida más metformina en una sola forma farmacéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y falla secundaria a monoterapia con glibenclamida</p>	<p>Reducir al menos 1% la HbA1c o su reducción a 7% o menos.</p>	<p>3 meses</p>	<p>Pacientes con IMC &gt; 27 kg/m<sup>2</sup>, con capacidad de deglución y hubieran dado su consentimiento voluntario</p>	<p>Pacientes con hiperglicemia grave (&gt;270 mg/dL), sospecha de embarazo, tratamiento con insulina, intolerancia o alergia a algunos de los fármacos, hipoglicemia grave (&lt;60 mg/dL), falta de adherencia al tratamiento médico (ingesta del medicamento &lt;80%), inasistencia a las visitas programadas (falta a cita &gt; 1 ocasión), accidentes de ameritan hospitalización, pacientes con insuficiencia renal, hepática, VIH, o esté consumiendo otros fármacos (estatinas, fibratos, IMAO, tetraciclinas, fluoxetina, etc).</p>	<p>Grupo glucosa: &lt; 199 mg/dL</p> <p>Glimepirida 2 mg (37 pacientes) ó</p> <p>Metformina 1 g (33 pacientes) ó</p> <p>Glimepirida 2 mg + Metformina 1 g (34 pacientes).</p> <p>En los sujetos no controlados se incrementó la dosis, según el esquema:</p> <p>Grupo glucosa: 200 a 400 mg/dL.</p> <p>Glimepirida 4 mg ó</p> <p>Metformina 2 g ó</p> <p>Glimepirida 4 mg + Metformina 2 g.</p> <p>Los pacientes recibieron una vez/día la CDF.</p>	<p>El porcentaje de pacientes que logró disminuir la HbA1c en 1% o más después de 3 meses de tratamiento fue: 35.1% (n=13), 21.2% (n=7) y 47.0% (n=16) para glimepirida, metformina y la combinación respectivamente, con p&lt;0.001.</p> <p>El porcentaje de pacientes que logró disminuir la <b>HbA1c a 7% o menos después de 3 meses de</b> tratamiento fue 18.9% (n=7), 9.0% (n=3) y <b>23.5% (n=8)</b> para los grupos de glimepirida, metformina y combinación respectivamente, con p=0.01. La reducción de HbA1c por debajo de 7% se logró en un pequeño a moderado número de paciente s.</p>

Título de estudio (año de publicación)	Diseño	Objetivo	Endpoint	Duración del tratamiento	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Resultados
<p><b>Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus (2009).</b></p> <p><b>Autor:</b> Manuel González-Ortiz, Jesús F. Guerrero-Romero, Rafael Violante-Ortiz, Niels Wachter-Rodarte, Esperanza Martínez-Abundis, et.</p>	<p>Aleatorizado, Multicéntrico y doble ciego.</p> <p>n=152 pacientes.</p>	<p>Comparar la eficacia de la combinación glimepirida/metformina versus glibenclamide/metformina en control glucémico en pacientes no controlados con diabetes mellitus tipo 2.</p>	<p>Glucosa en ayunas <math>\leq 7.2</math> mmol/l, glucosa postprandial <math>\leq 10.0</math> mmol/l, HbA1c &lt; 7%, o una reducción de HbA1c <math>\geq 1\%</math>.</p>	<p>12 meses</p>	<p>Pacientes con diabetes mellitus, con IMC entre 25 y 40 Kg/m<sup>2</sup> y que hayan recibido monoterapia con metformina (2000 mg/día) y glibenclamide (20 mg/día) o terapia nutricional medica acorde a la Asociación Americana de Diabetes (ADA) durante los últimos 3 meses.</p> <p>Pacientes que con glucosa en ayunas de 8.3 a 14.9 mmol/L y HbA1c &gt;7%.</p>	<p>Gestantes, pacientes con hábitos de consumo de alcohol o drogas, tratados con insulina, alérgicos a bioguanidas o sulfonilureas, con daño cardiaco o renal, ACV, neuropatía visceral, cáncer, lupus eritematoso o VIH.</p>	<p>Se dividieron en 2 grupos:</p> <p>Metformina 500 mg + Glimepirida 1 mg (CDF), 1 vez al día (desayuno): 76 pacientes.</p> <p>Metformina 500 mg + Glibenclamide 1 mg (uso concomitante), 1 vez al día (desayuno): 76 pacientes.</p> <p>Si después de 3, 6 ó 9 meses, la HbA1c &gt; 8%, la dosis puede duplicarse durante la cena.</p>	<p><b>Glibenclamide/metformina lograron una reducción de HbA1c &lt;7% en 35.1% y 26.8% en 6 y 12 meses de tratamiento respectivamente; Asimismo, Glimepirida/metformina lograron una reducción de HbA1c &lt;7% en 50.7% y 44.6% en 6 y 12 meses de tratamiento respectivamente.</b></p> <p><b>No se observó diferencias significativas en la reducción de glucosa pre prandial (-4.1±3.7 vs -4.0±4.1 mmol/l, p=0.945), glucosa post prandial (-4.3±5.3 vs -4.2±4.6 mmol/l, p=0.291) ni HbA1c (-2.0±1.5 vs -2.1±1.6%, p=0.712) entre glibenclamide/metformina y glimepirida/metformina.</b></p> <p>Se aplicó un modelo de regresión logística múltiple para evaluar la eficacia del tratamiento (A1c &lt; 7% a 12 meses), ajustado al IMC y HbA1c, mostrando eficacia en el grupo de glimepiride (OR=2.170, 95% CI=1.034–4.559, P=.041), tanto para el ajuste del basal A1C (OR=0.346, 95% CI=0.163–0.734, P=.006), observando un incremento diferencial entre ambos tratamiento. Incremento basal del A1C (A1C &lt;9%: 46.4 vs. 51.7%; A1C <math>\geq</math>9%: 14.0 vs.38.9%, entre los grupos de glibenclamide y glimepirida respectivamente.</p> <p>Los eventos adversos que se presentaron fueron similares en ambos grupos 68.4% para glibenclamide y 69.7% para glimepiride. Los eventos adversos más frecuente fueron infección respiratoria alta, anormalidad sensorial en extremidades inferiores (p&gt;0.05) e <b>hipoglicemia leve a moderadas en ambos grupos, 28.9% para glibenclamide y 17.1% para glimepirida (p&lt;0.05).</b></p>

Tabla 06. Calidad metodológica de cada estudio clínico de glimepirida/metformina según criterios de la Oxford Quality Score (Jadad)

	Estudio de G. Charpentier, 2001.		Estudio de González-Ortiz y Martínez-Abundis, 2004		Estudio de González-Ortiz, Guerrero-Romero y colaboradores, 2009.	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
¿El estudio se describe como randomizado (=aleatorizado)?	X		X		X	
¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de randomización y este método es adecuado?, si el método es inadecuado = -1 punto		X		X		X
¿El estudio se describe como doble ciego?	X		X		X	
¿Se describe el método de cegamiento (=enmascaramiento) y este método es adecuado?; si el método es inadecuado = -1 punto		X		X		X
¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	X			X		X
<b>PUNTAJE TOTAL</b>	<b>3</b>		<b>2</b>		<b>2</b>	

**Nota:** 5 puntos: alta calidad, 4 puntos: moderada calidad y ≤ a 3 puntos: baja calidad.

**Tabla 07. Ítems de acuerdo al CONSORT que fueron reportados en las publicaciones de los 3 estudios clínicos.**

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Champen tier 2001	González-Ortiz M. 2004	González-Ortiz M. 2009
<b>Título y resumen</b>					
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	No	No	No
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	Si (828)	Si (327)	Si (376)
<b>Introducción</b>					
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	Si (828)	Si (328)	Si (377)
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	Si (829)	Si (328)	Si (376 y 377)
<b>Métodos</b>					
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	Si (829)	Si (329)	Si (377)
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	No	No	No
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	Si (829)	Si (329)	Si (377)
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	Si (829)	No	No
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	Si (829)	No	Si (377)
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	Si (829)	Si (329)	Si (377 y 378)
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	No	No	No
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	No	Si (330)	Si (377)
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	No	No	No
<b>Aleatorización:</b>					
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	Si (830)	No	No
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	No	No	No
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	No	No	No
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	Si (830)	No	No
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	Si (830)	No	No
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	Si (831)	No	No

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	Si (830-833)		
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	Si	Si (330)	Si (378)
<b>Resultados</b>					
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	No	No	Si (377)
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	No	No	Si (378)
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	No	No	No
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	No	No	No
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	Si (831)	No	No
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	No	No	No
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	No	Si (331)	Si (378)
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	No	-	-
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	Si (830-832)	No	No
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	No	-	-
<b>Discusión</b>					
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	No	Si (332)	No
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	Si (834)	Si (332)	Si (379)
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	Si (833 y 834)	No	No
<b>Otra información</b>					
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	No	No	No
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	No	No	No
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	Si (834)	Si (332)	Si (376)
Total de reporte en cada publicación:			19/25 (76%)	12/25 (48%)	14/25(56%)

El artículo de Charpetier, sólo fue considerado para analizar la calidad de la publicación y para la valoración crítica usando la calculadora Caspe, debido que el estudio menciona el número de pacientes incluidos en los tres grupos de tratamiento (metformina, glimepirida y glimepirida/metformina), las pérdidas o abandonos en cada grupo y sólo reporta la reducción de la HbA1c sin considerar la cantidad de pacientes que recibieron la terapia y cuando de ellos respondieron o no.

**Tabla 08. Valoración crítica de las publicaciones seleccionada usando la “Calculadora de Caspe”.**

Estudio	Tiempo de estudio	Variable evaluada (endpoint primario)	Distribución de pacientes	Tratamiento control (n° de pacientes)	Tratamiento Experimental: metformina + glimepirida (n° de pacientes)	RAR (IC 95%) Diferencia del Riesgo Absoluto	NNT
Eficacia y seguridad de la terapia hipoglicemiante oral combinada de glimepirida más metformina en una sola forma farmacéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y falla secundaria a monoterapia con glibenclamida	3 meses	Reducción de la HbA1c <7%	Pacientes incluidos	33	34	4,6% (IC95:-14,4 a 23,7%)	22
			Pacientes perdidos	No reportado	No reportado		
			Pacientes con HbA1c <7%	7	8		
Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus	6 meses	Reducción de la HbA1c <7%	Pacientes incluidos	76	76	17,9% (IC95:2,2 a 33,6%)	6
			Pacientes perdidos	0	3		
			Pacientes con HbA1c <7%	27	39		
	12 meses	Reducción de la HbA1c <7%	Pacientes incluidos	76	76	20,3% (IC95:5,1 a 35,4%)	5
			Pacientes perdidos	0	3		
			Pacientes con HbA1c <7%	20	34		

**Tabla 09. Resumen de concentraciones, frecuencia de uso y forma farmacéutica de la CDF glimepirida/metformina usada en las tres publicaciones analizadas.**

<b>Dosis usadas en los estudios</b>	<b>Estudio de G. Charpentier, 2001.</b>	<b>Estudio de González-Ortiz y Martínez-Abundis, 2004</b>	<b>Estudio de González-Ortiz, Guerrero-Romero y Colaboradores, 2009.</b>
<b>Concentraciones de los IFAs</b>	Metformina 850 mg + glimepirida (entre 1 mg a 4 mg).	Glimepirida/metformina 2/1000 mg	Glimepirida/metformina 1/500 mg.
<b>Frecuencia de uso</b>	Metformina 850mg cada 8 horas más glimepirida (entre 1mg a 4 mg) una vez al día. El estudio no especificó la concentración de glimepirida.	Glimepirida/metformina 2/1000 mg una vez al día (pacientes con glucosa $\leq$ 199 mg/dL en ayunas) o 2/1000 mg cada 12 horas (pacientes con glucosa entre 200 a 400 mg/dL en ayunas)	Dos comprimidos una vez al día (total de dosis día: glimepirida/metformina 2/1000 mg).
<b>Modo de uso</b>	Concomitante	En la misma forma farmacéutica	En la misma forma farmacéutica
<b>Forma farmacéutica</b>	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos
<b>Forma de liberación de la forma farmacéutica</b>	Liberación inmediata	Liberación inmediata	Liberación inmediata

**Tabla 10. Comparación farmacocinética de los monofármacos: glimepirida, metformina y CDF.**

	<b>Glimepirida</b>	<b>Metformina</b>	<b>Glimepirida/metformina</b>
<b>Absorción</b>	<p>Sistémica 100%: los alimentos disminuyen la absorción. La biodisponibilidad de la glimepirida tras su administración oral es completa. La ingesta de alimentos no tiene influencia relevante sobre la absorción, únicamente la velocidad de absorción está reducida ligeramente.</p> <p>Las concentraciones máximas en suero (C<sub>max</sub>) se alcanzan alrededor de las 2,5 horas después de la toma oral (media de 0,3 mg/ml durante dosis múltiples de 4 mg diarios), y hay una relación lineal entre la dosis y la C<sub>max</sub> y la AUC (área bajo la curva tiempo/concentración).</p>	<p>La concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) se alcanza aproximadamente en 2,5 horas (t<sub>máx</sub>). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 u 850 mg de hidrocloreto de metformina es aproximadamente del 50 al 60 % en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.</p> <p>Tras la administración oral, la absorción de la metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de la metformina es no lineal.</p> <p>Con las dosis y las posologías recomendadas de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24 y 48 horas y generalmente son inferiores a 1 microgramo/ml. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C<sub>máx</sub>) no excedieron los 5 microgramos/ml, incluso con dosis máximas.</p> <p>Los alimentos reducen y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración oral de un comprimido de 850 mg, se observa una disminución del pico de concentración plasmática del 40 %, una disminución del 25 % del AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en el tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática. No se conoce la importancia clínica de estas observaciones.</p> <p>El hidrocloreto de metformina en polvo para solución oral mostró ser bioequivalente al hidrocloreto de metformina en comprimidos en una dosis de 500 mg con respecto a la (C<sub>máx</sub>. ) y al AUC en presencia de alimento en sujetos sanos</p> <p>Tableta de liberación prolongada: 7 hs (rango de 4 a 8hs). Biodisponibilidad de 50 a 60%</p> <p>Efecto de los alimentos: liberación prolongada incrementa el AUC en 38 a 73% aproximadamente.</p>	<p>Idem glimepirida + metformina</p>

<p><b>Distribución</b></p>	<p>Sistémica: Vd: 8.8 L. Glimpirida tiene un volumen de distribución muy reducido (aproximadamente 8,8 litros), semejante al espacio de distribución de la albúmina, una alta capacidad de unión a proteínas (&gt;99%) y una baja tasa de aclaramiento (aprox 48 mL/min).</p> <p>En animales glimepirida se excreta en la leche. La glimepirida pasa a la placenta. Su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica es muy reducida.</p>	<p>La fijación a las proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se difunde por los eritrocitos. El pico sanguíneo es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan probablemente un compartimento secundario de distribución. El volumen medio de distribución (Vd) osciló entre 63 y 276 L.</p>	<p>Idem glimepirida + metformina</p>
<p><b>Metabolismo</b></p>	<p>Hepático, vía CYP2C9; metabolito principal ciclohexil hidroximetil derivado (M1) y derivado carboxil (M2).</p> <p>La semivida media sérica dominante, que es relevante para las concentraciones séricas en condiciones de dosis múltiple, es de 5-8 horas aproximadamente. Después de dosis más altas, se han encontrado valores de semivida ligeramente superiores.</p>	<p>La metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.</p>	<p>Idem glimepirida + metformina</p>
<p><b>Eliminación</b></p>	<p>Tras una dosis única de glimepirida marcada radioactivamente, el 58% de la radioactividad se recuperó en la orina y el 35% en las heces. No se detectó sustancia sin metabolizar en la orina. Se detectaron dos metabolitos en orina y heces, procedentes muy probablemente del metabolismo hepático (el enzima principal es CYP2C9): el hidroxil y el carboxi derivado. Después de la administración oral de glimepirida, las semividas finales de estos metabolitos fueron de 3 a 6 y de 5 a 6 horas respectivamente.</p> <p>La comparación de dosis únicas y múltiples una vez al día, reveló diferencias no significativas en la farmacocinética y la variabilidad intraindividual fue muy baja. No se detectó acumulación relevante del fármaco.</p> <p>Tiempo de vida media de eliminación: 5 a 9,2hs.</p>	<p>El aclaramiento renal de la metformina es &gt; 400 mL/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras una dosis oral, la vida media aparente de eliminación total es de aproximadamente 6,5 horas.</p> <p>En caso de que la función renal esté alterada, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de creatinina, con lo que se prolonga la vida media de eliminación, dando lugar a un aumento de los niveles de metformina en plasma.</p>	<p>Idem glimepirida + metformina</p>

**Tabla 11. Principales propiedades farmacológicas de los monofármacos glimepirida, metformina y glimepirida/metformina disponible en el Perú.**

	<b>Glimepirida</b>	<b>Metformina</b>	<b>Glimepirida/metformina Comprimidos de liberación inmediata</b>
<b>Indicaciones</b>	Diabetes mellitus tipo 2	Diabetes mellitus tipo 2	Diabetes tipo 2, como terapia adjunta a la dieta y al ejercicio. * En caso de que la monoterapia con glimepirida o metformina no dé lugar a un control adecuado de la glucemia. *Para la sustitución de la terapia combinada con glimepirida y metformina.
<b>Dosis</b>	<b>1 a 2 mg una vez/día</b> , incrementar la dosis de 1 a 2 mg no más de 1 a 2 veces a la semana. Dosis máxima 8 mg /día	En tabletas de liberación inmediata o liberación prolongada.  Diabetes mellitus: <b>500 mg dos veces/día u 850 mg una vez/día</b> . Puede incrementarse la dosis 500 mg una vez/semana u 850 mg en dos/semana. Dosis máxima 2550 mg/día  <b>En tabletas de liberación prolongada: 500 mg una vez/día</b> . Dosis máxima 2500 mg/día.	Debe administrarse con el desayuno o con la primera comida principal del día, y con la comida de la noche.  <i>"Misma Información en todas las concentraciones de la CDF"</i> .
<b>Alerta de seguridad</b>	---	Acidosis láctica	---
<b>Reacciones adversas: común</b>	Hipoglicemia (4% a 19,7%), náuseas 5%, debilidad 5% y cefalea 8,2%.	Deficiencia de cobalamina (>9,9%), diarrea (53,2% en tabletas de liberación inmediata, 9,6% a 12,5% en liberación prolongada), flatulencia 12,1%, indigestión 7,1%, síndrome de mala absorción (>9,9%), náuseas (>25,5% en tabletas de liberación inmediata, 6,7% en tabletas de liberación retardada), vómitos >25,5%., debilidad 9,2% y cefalea 5,7%.	Incluye las reacciones adversas de glimepirida y metformina (ambas)
<b>Reacciones adversas: serias</b>	Hipersensibilidad cutánea (<1%) y síndrome de Stevens-Johnson.	Acidosis láctica (rara 0,03 casos por 1000 pacientes/año), con 0,015 casos fatales por 1000 pacientes/año.	Incluye las reacciones adversas de glimepirida y metformina (ambas)

**Tabla 12. Ventajas y desventajas de la combinación a dosis fijas glimepirida/metformina**

	Ventajas de la CDF	Desventajas de la CDF
<b>CDF glimepirida/metformina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmacodinamia (actúa en diferentes sitios de acción).</li> <li>• Mejor adherencia para los pacientes (1 comprimido vs 2 comprimidos)</li> <li>• Las guías recomiendan el uso de biguanida y sulfonilureas para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 no controlados con monoterapia.</li> <li>• Se puede usar dosis bajas de los medicamentos combinables, y así probablemente, disminuir el riesgo de hipoglucemia y de otros efectos secundarios.</li> <li>• Los estudios biofarmacéuticos muestran bioequivalencia en glimepirida/metformina 1/250 administrados 2 veces/día versus glimepirida/metformina 2/500 mg una vez/día.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los 02 estudios clínicos fase 3 son de baja calidad metodológica.</li> <li>• No se ha justificado todas las dosis disponibles en el mercado.</li> <li>• No hay estudios a largo plazo sobre la CDF.</li> </ul>

## CAPITULO 5: DISCUSIÓN

Los medicamentos desempeñan un papel crucial en los aspectos de atención de salud, y si estos son asequibles, de buena calidad y se usan racionalmente pueden ofrecer una respuesta sencilla y eficiente para los problemas sanitarios, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(92)</sup>.

La autorización de comercialización de cada medicamento se emite tras un proceso riguroso de evaluación durante el cual se verifican las garantías de calidad, se evalúa su eficacia y seguridad, y se establecen las condiciones de uso en las que se considera que la relación beneficio/riesgo es favorable. Esta tarea la llevan a cabo las agencias reguladoras, las que mantienen una evaluación continua de los medicamentos que están comercializados y autorizan cualquier cambio que se produzca en el medicamento. Cuando una compañía farmacéutica pretende comercializar un medicamento debe solicitar su autorización, reportando a las agencias reguladoras los datos y estudios que permitan evaluar la calidad, eficacia y seguridad<sup>(93)</sup>.

En el Perú, en la década de los 90's, para el registro de los medicamentos se debía presentar una declaración jurada para garantizar la eficacia y seguridad (sin evidencia científica de eficacia ni seguridad; aspectos no acordes con prácticas y estándares recomendados a nivel internacional), según estaba estipulado en la Ley General de Salud N° 26842 del año 1997; asimismo, información resumida sobre la calidad del producto farmacéutico terminado, esta solicitud debía ser evaluada en un plazo máximo de 7 días calendario, de lo contrario, las empresas solicitantes optaban por el silencio administrativo, obtenían un registro sanitario automático e iniciaban la comercialización de los nuevos medicamentos; esto facilitó el ingreso de monofármacos y combinaciones a dosis fijas (CDF), como es el caso de glimepirida más metformina (Anexo 6), cuya comercialización fue autorizada en 2006. En la actualidad se dispone 11 combinaciones, que se diferencian en las concentraciones de sus ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) y en dos formas farmacéuticas (liberación inmediata y liberación prolongada).

En enero del 2009 se promulgó la Ley N° 29316, que modificó el artículo 50 de la Ley General de Salud Ley N° 26842. Esta ley surgió como consecuencia del Acuerdo de Promoción Comercial entre Estados Unidos de América y Perú (también llamado Tratado de Libre Comercio), y estableció por primera vez los requisitos de eficacia y seguridad para la autorización de medicamentos.

En noviembre de 2009 se publicó la Ley 29459 “Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios”<sup>(94)</sup>. En ella se establecen fundamentos y criterios técnicos más

específicos para evaluar productos farmacéuticos en base a evidencia de eficacia, seguridad y calidad. Esta nueva Ley establece modificaciones sustanciales en todo el proceso de registro (o autorización de medicamentos para comercialización) y vigilancia de los productos farmacéuticos, debiendo sustentar la eficacia y seguridad con evidencia científica basada en estudios preclínicos y clínicos y requisitos de calidad. En los artículos 10 y 11 de la Ley 29459, se describe una clasificación (y requisitos diferenciados de eficacia y seguridad) para los medicamentos en Categorías 1 (Si el principio activo o IFA se encuentre en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)), Categoría 2 (si se encuentran en Países de alta vigilancia sanitaria “Estados Unidos, Canadá, Japón, Australia, Alemania, Reino Unido, Finlandia, Dinamarca, Holanda, Suiza, Holanda, Italia, Noruega, España y Francia”) y Categoría 3 (si no se encuentra en PUNME o países de alta vigilancia sanitaria). Para la inscripción de medicamentos de categoría 3, que contienen nuevas entidades químicas (NEQ), debe presentarse estudios y otros documentos que sustenten eficacia y seguridad. Para la inscripción de medicamentos de categoría 2 y reinscripción de categoría 2 y 3 deberá presentarse información de eficacia y seguridad; asimismo, la Ley tiene como fundamento, el principio de eficacia, que es el beneficio de la persona basado en estudios clínicos y preclínicos; el principio de seguridad, que significa que el producto es usado en condiciones reales sin presentar riesgo para la salud; y el principio de objetividad, que significa que las acciones y decisiones son sustentadas en información científica independiente y objetiva. Otros principios considerados son: calidad, accesibilidad, racionalidad, equidad, bien social y transparencia.

La CDF glimepirida/metformina, como se mencionó anteriormente, se encuentra registrada en 10 países a nivel mundial (India, China, Malasia, Filipinas, Indonesia, Ucrania, México, Perú, Brasil, Chile y Argentina). En muchos de estos países las Agencias Reguladoras de Medicamentos no son fuertes y los procedimientos técnicos de evaluación no están armonizados a lo recomendado por estándares internacionales, por ejemplo International Conference Harmonization (ICH, por sus siglas en inglés). Esta CDF no se encuentra en países de alta vigilancia sanitaria, tampoco está en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales; por tanto, pertenece a la Categoría 3, por cuanto, para su reinscripción las compañías farmacéuticas o las droguerías deben presentar información de eficacia y seguridad de la CDF según las concentraciones de los IFAs, forma farmacéutica, vía de administración e indicación. Si solicitan inscripción, deberán presentar estudios clínicos de eficacia y seguridad u otros documentos que sustenten las indicaciones, dosis, forma farmacéutica entre otros ítems considerados en el proyecto de ficha técnica (información para el profesional de salud) y proyecto de inserto (información para el paciente).

La CDF glimepirida/metformina, de acuerdo a lo autorizado, está indicada para la diabetes mellitus tipo 2; enfermedad que inadecuadamente controlada, puede llevar a severas complicaciones, incluyendo ceguera, insuficiencia renal y daño neuropático, así como, mayor riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica, con complicaciones tales como infarto de miocardio (MI), ictus y amputaciones de miembros debidas a insuficiencia vascular. Las manifestaciones a largo plazo de la diabetes contribuyen a su estatus como una de las principales causas de la enfermedad y mortalidad temprana, y morbilidad en todo el mundo.

El estudio UKPDS ha proporcionado un fuerte soporte para las recomendaciones de las diversas Asociaciones de Diabetes que indican que un enérgico y pronto tratamiento de la diabetes puede reducir la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad, previniendo sus complicaciones crónicas; aunque el estudio UKPDS no establece algún efecto de la reducción de la glucemia sobre las complicaciones cardiovasculares, el uso de la insulina, sulfonilureas (clorpropamida, glibenclamida y glipizida), o metformina (y quizás de la metformina en combinación con las sulfonilureas) al parecer disminuye el riesgo de problemas cardiovasculares. El UKPDS es un nuevo hito en el estudio de la diabetes, demostrando el valor del control metabólico; describe el incremento en el riesgo de complicaciones asociadas al 1% de aumento en el nivel de HbA1c, entre los cuales se encuentra muerte asociada con diabetes (21%), infarto del miocardio (14%), enfermedades vasculares periféricas (43%), enfermedades microvasculares (37%) y extracciones de cataratas (19%)<sup>(93)</sup>.

La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 desarrolla esta enfermedad con pocas manifestaciones clínicas, esto determina que muchos sean diagnosticados tardíamente por escasa o nula sintomatología. Si el paciente está clínicamente estable, poco sintomático, sin cetosis, con glucosa de ayuno entre 126 mg/dL (7 mmol/l) y 240 mg/dL (13.3 mmol/l), o HbA1c < 9%, se recomienda iniciar un estilo de vida saludable, con una alimentación adecuada, ejercicio regular, cesar el tabaquismo y alcoholismo, si corresponde. Junto con estas recomendaciones iniciar metformina liberación inmediata, 500 mg dos veces/día u 850 mg una vez/día, o metformina de liberación prolongada 500 a 2000 mg una vez/día. La dosis máxima es de 2500 mg/día, si fuera necesario para lograr meta en un plazo de 3 meses. Además de reconocer todos los efectos terapéuticos de la metformina, y la evidencia demostrada en disminuir complicaciones cardiovasculares a mediano y largo plazo, es un fármaco de fácil acceso para todas nuestras poblaciones.

El tratamiento del paciente con DM2 deberá ser muy dinámico y buscar el control óptimo de la glicemia en el menor plazo posible como regla general. Las guías clínicas como la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) y National Institute for Health and Care Excellence (NICE, por sus siglas en inglés) recomiendan que el objetivo relacionado con la HbA1c debe obtener niveles menores al 7% (de preferencia  $\leq 6,5\%$ ), con monoterapia; cuando no se cumplen estas metas, los pacientes requieren combinaciones de 2 o 3 agentes farmacológicos y, eventualmente, necesitan insulina para mantener el control glucémico meta. La razón de esta necesidad de tratamiento, cada vez más intensa, es la pérdida progresiva de masa y función de células beta, con la consiguiente disminución de la secreción de insulina; por lo tanto, existe una importante necesidad médica no cubierta de nuevos medicamentos para tratar a pacientes con DM2 que sean bien tolerados y eficaces, ofrezcan buena durabilidad, impacten beneficiosamente las células beta y la función de secreción de insulina, y se asocien con la pérdida de peso, lo que mejora la sensibilidad a la insulina.

La mayor parte de los estudios clínicos se han llevado a cabo con la combinación glibenclamida/metformina, primera combinación de grupos farmacológicos sulfonilurea y biguanida, que ingresó al mercado mundial con evidencia científica, combinación que ha demostrado tener condiciones de seguridad y eficacia suficientes como resumen los estudios clínicos presentados en la FDA, para ser considerada de elección como terapia de segunda línea. Se considera que la combinación deberá ser utilizada de manera oportuna, para evitar las complicaciones que pueda presentarse si se insiste en monoterapia, en presencia de hiperglucemia persistente. Por otra parte, no se recomienda revertir la terapia con combinados de monoterapia, a menos que la glucemia no tienda hacia una mejoría.

La experiencia clínica previa con el empleo de la combinación de glimepirida (sulfonilurea) más metformina (biguanida) fue publicada por primera vez por Charpentier (2001), cuando en un grupo de pacientes no respondedores a monoterapia con metformina 850 mg administrados 3 veces al día (2550 mg/día), se adicionó glimepirida entre 1 a 4 mg, sin describir el número de pacientes que lograron recibir un determinada dosificación (tabla 05 y 09) ni la dosis establecida durante un período de tiempo; cabe mencionar que en la evaluación de la eficacia, es importante tomar en cuenta la concentración basal "normal" de glucosa, para tener una clara evidencia sobre cuál será el punto de corte de la glucemia en el cual se deba indicar un segundo medicamento.

Un segundo estudio para demostrar la eficacia y seguridad de la CDF fue realizado por González-Ortiz (2004)<sup>(84)</sup>, en el que logró disminuir al menos 1% de la HbA1c en la mitad de pacientes (tabla 05); sin embargo, debemos mencionar que sólo un pequeño porcentaje de pacientes logró la reducción de la HbA1c por debajo de 7%. Este artículo identificó que sólo un porcentaje reducido

de pacientes logró disminuir la HbA1c a 7% o menos. Después de tres meses de tratamiento los valores de HbA1c fueron 18,9% (n=7), 9,0% (n=3) y 23,5% (n=8) para los grupos de glimepirida, metformina y CDF, respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ) entre los grupos; que persistió entre glimepirida y metformina ( $p=0,04$ ) y entre la CDF y metformina ( $p=0,04$ ), pero no entre glimepirida y la combinación ( $p=0,38$ ), lo que indica que el tratamiento con glimepirida versus CDF reducen de manera similar la HbA1c <7% dentro de tres meses de tratamiento; asimismo, no se puede considerar que esta reducción sea clínicamente relevante. Desafortunadamente esta investigación sólo evaluó la glucemia en ayunas, observándose tendencia a la reducción sólo en el grupo de la combinación, pero no fue evaluada la glicemia postprandial, que constituye uno de los puntos que recomienda la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) y el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el cuidado (NICE, por sus siglas en inglés) para estimar el logro de las metas del tratamiento en el paciente diabético y cuya elevación, al igual que la hiperglicemia de ayuno, se asocian con un incremento de HbA1c; sin embargo, con la reducción de HbA1c que se obtuvo en la muestra mexicana, considerada en el estudio, se podría suponer que hubo una mejoría en la glucemia postprandial mayor que la publicada en la población francesa.

El tercer artículo, es de González-Ortiz (2009)<sup>(40)</sup>, menciona que hasta el 2009, no existía evidencia en la literatura médica de la comparación entre las combinaciones a dosis fijas metformina/glibenclamida versus metformina/glimepirida. Este artículo reporta que sólo 27 y 39 pacientes de grupos de metformina/glibenclamida (n=76) versus metformina/glimepirida (n=76) respectivamente lograron una reducción a HbA1c <7% después de 6 meses de tratamiento. Al extender el tiempo de tratamiento a 12 meses, en número de pacientes que logró una reducción de HbA1c <7% fue de 20 y 34 pacientes. El estudio pudo tener una limitación debido que usó dos CDF que no son equivalente

La lectura crítica de la literatura científica es una herramienta imprescindible para todos los profesionales sanitarios que deben tomar decisiones en su práctica diaria. La lectura crítica es parte del proceso de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) o, en términos generales, la Práctica Basada en la Evidencia.

La declaración Consolidated Standards of reporting trials (CONSORT, por sus siglas en inglés) es un conjunto de recomendaciones que pretenden uniformar la información que deben incluir todas las publicaciones de ensayos clínicos. Las recomendaciones CONSORT incluyen una lista de comprobación y un diagrama de flujo. La lista de comprobación incluye 25 puntos que se refieren principalmente a los métodos, resultados y discusión del informe de un ensayo clínico, identificando las claves de la información necesaria para poder evaluar la validez interna y externa

del informe. El diagrama de flujo del ensayo permite extraer información sobre el progreso de los pacientes que participaron en el mismo. Numerosas revistas biomédicas con un elevado factor de impacto (New England Journal of Medicine, British Medical Journals, The Lancet, Diabetes Care, Circulation, PlosS, entre otras)<sup>(96)</sup> recomiendan a los autores que van a publicar reportes de estudios clínicos consideren al CONSORT como herramienta a fin de transparentar la investigación.

En la tabla 07 se analizó la calidad de la publicación de acuerdo a lo recomendado por el CONSORT, se encontró, que de los 25 items que deben ser considerados para transparentar el reporte en las publicaciones de estudios clínicos, sólo fueron incluidos 12 de 25 (48%) y 14 de 25 (56%) de los artículos de González-Ortiz. publicado en los años 2004 y 2009 respectivamente. También se analizó el artículo de Charpentier (2001) encontrándose 19 de los 25 (76%) items. Asimismo, se analizó la calidad metodológica usando los criterios de la Oxford Quality Score (Jadad: sólo considera aquellos aspectos relacionada con los sesgos) y recomendado por Cochrane (Tabla 06), identificando que los 2 artículos publicados por González-Ortiz presentan baja calidad metodológica ( $\leq 3$  puntos), de la misma manera el artículo de Charpentier (3 puntos).

En la tabla 11, se muestra que la indicación de glimepirida en monoterapia es 1 a 2 mg una vez/día después del desayuno y se puede incrementar la dosis en 1 a 2 mg después de 1 a 2 semanas de tratamiento, y la indicación de metformina en monoterapia es 500mg dos veces/día ó 850 mg una vez/día, ambos medicamentos en tabletas de liberación inmediata como monoterapia; sin embargo, la dosis propuesta de la CDF glimepirida/metformina 1/500 mg tabletas liberación inmediata, es “iniciar con una dosis 1/500 mg dos veces/día en pacientes no respondedores a monoterapia de metformina”. Este régimen no se encuentra en ningún estudio clínico de la CDF seleccionada, ni en el primer estudio de uso concomitante realizado por Charpentier (tituló la dosis de glimepirida desde 1 hasta 6 mg, siempre usando de manera concomitante con metformina 850 mg tres veces/día).

Se han identificado 4 publicaciones de estudios biofarmacéuticos que se realizaron en voluntarios donde comparan: 1) La CDF de glimepirida/metformina 2/500 mg administrados una vez al día (liberación prolongada) versus CDF 1/500 mg administrados cada 12 horas (liberación inmediata). 2) La CDF de glimepirida/metformina 2/500 mg administrados una vez al día (liberación prolongada) versus glimepirida 2 mg + metformina 500mg (uso concomitante), 3) La CDF de glimepirida/metformina 2/500 mg administrados una vez al día (liberación prolongada) versus CDF 2/500 (liberación inmediata) + 1/250 mg administrados cada 12 horas. 4) La CDF de glimepirida/metformina 2/500 mg administrados una vez al día (liberación inmediata) versus 1/500 mg administrados dos veces al día (liberación inmediata); estos estudios concluyen que el perfil

farmacocinéticos (AUC, Cmax y Tmáx) de las CDF liberación prologada en estudio son similares cuando se administra de manera concomitante y proporcionales al incremento de dosificación según las dosis probadas. Con estos estudios, es complicado justificar las otras formas de dosificación disponibles en nuestro mercado y en otros países.

Se valoró críticamente los artículos de González-Ortiz usando la calculadora CASPe (tabla 08). El primer estudio (2004) presenta un NNT de 22 (al tratar durante 3 meses a 22 pacientes con glimepirida/metformina en lugar de glimepirida se logró reducir la HbA1c <7%) y el segundo artículo (2009) presenta un NNT de 6 (al tratar durante 6 meses a 6 pacientes con glimepirida/metformina en lugar de glibenclamida/metformina se logró reducir la HbA1c <7%) y NNT al 7 (al tratar durante 12 meses a 6 pacientes con glimepirida/metformina en lugar de glibenclamida/metformina se logró reducir la HbA1c <7%). Al respecto dichos resultados presentan mucha variabilidad, ello probablemente debido a que no se haya considerado una muestra representativa, usaron un poder del 80%, los criterios de inclusión y exclusión no hayan sido los más adecuados; los mismo que se reflejan cuando se valoró la calidad de la publicación con CONSORT y la calidad metodológica con Jadad.

Al estudio de Charpentier no se le realizó la valoración crítica con CASPE, debido que no reportó el número de pacientes que lograron la reducción de la HbA1c en cada uno de los tres grupos (siendo necesario para la determinación del RAR y NNT), sólo refieren la cantidad de pacientes que fueron incluidos y los que fueron retirados (o abandonaron el tratamiento). En el reporte de resultados, mencionan una reducción de la HbA1c promedio con la desviación estándar de cada grupo, sin haber considerado un análisis por sub grupos y su relación con el régimen de dosificación considerando las 12 semanas de fase de titulación y 8 semanas de periodo de mantenimiento.

En general, los tres artículos no han reportado los resultados con un análisis por intención a tratar (ITT) que es más robusto y de mayor validez científica para sustentar un registro sanitario de un medicamento; además, recomendado por los países de alta vigilancia sanitaria, Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en ingles) y Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en ingles) para la autorización de comercialización, debido a que demuestra la superioridad de una intervención, lo que no ocurre en un análisis por protocolo (PP), que es usado para estudios de no inferioridad<sup>(94)</sup>. Un análisis PP puede maximizar el efecto positivo de un nuevo tratamiento, mostrando eficacia adicional en el análisis<sup>(98-100)</sup>.

En la base de datos de registros de estudios clínicos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (INH por sus siglas en inglés), se encuentra registrado el estudio<sup>(101)</sup> “Efficacy and safety comparison of metformin/glimepiride combination versus each compound alone in new diagnosed type 2 diabetes patients (RECOMMEND Study)”, cuyo objetivo primario es demostrar la superioridad de la combinación de metformina y glimepirida en comparación a la administración de los monofármacos en la reducción de HbA1c, durante un periodo de 24 semanas de tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2; al respecto, el estudio aún no se encuentra reclutando pacientes.

## CAPITULO 6: CONCLUSIONES

1. No se encontró publicaciones de la CDF glimepirida/metformina que hayan considerado criterios de eficacia y seguridad recomendado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América.
2. Se identificó 2 publicaciones de eficacia y seguridad de la combinación a dosis fijas (CDF): glimepiride/metformina, los que presentan baja calidad metodológica de acuerdo al cuestionario Jadad (<3 puntos), y según los ítems del CONSORT, se transparentaron menos del 76% de los 25 ítems recomendados que deben ser considerados en las publicaciones biomédicas de estudios clínicos.
3. En el primer artículo de González –Ortiz (2004) sólo un pequeño número de pacientes ( $n \leq 8$ ) logró una reducción  $\leq 7\%$  de HbA1c y se determinó un NNT de 22 cuando es comparado con glimepirida después de 3 meses de tratamiento con glimepirida/metformina, y en el segundo artículo se determinó un NNT de 6 y 5 cuando es comparado con glibenclamida/metformina después de 6 y 12 meses de tratamiento con glimepirida/metformina respectivamente.
4. La CDF glimepirida/metformina 1/250, 1/500, 2/500, 2/1000, 4/1000 mg Tabletas de liberación inmediata y 1/500 mg tabletas de liberación prolongada no cumple con los criterios de racionalidad considerados (diferente farmacocinética de los monocomponentes y no se ha encontrado ventajas objetivas de la CDF); asimismo, la OMS recomienda que la CDF debe cumplir con eficacia y seguridad clínica, lo que no se evidencia en la información disponible en publicaciones biomédicas 2000-2012.
5. En el Perú se comercializa 11 CDF de glimepirida/metformina, combinaciones que se encuentran autorizadas para comercializarse en otros 9 países a nivel mundial (México, Argentina, Chile, Brasil, India, Filipinas, Indonesia, Malasia y Ucrania) no encontrándose en países de alta vigilancia sanitaria según su regulación local.
6. La CDF glimepirida/metformina es comercializada desde el 2006 en nuestro país y no se han reportado problemas de seguridad bajo la modalidad de alertas en el Perú, así como en otros países donde también se comercializa. En esta revisión no se ha considerado información que las empresas hayan presentado a las agencias reguladoras de medicamentos para autorizar la comercialización de la CDF en su debido momento.

## CAPÍTULO 7: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López T. Diabetes un problema de salud pública. Bol. Epidemiolol. 2011; 20(44). 926-7
2. Atkinson MA. , & Maclaren NK: The pathogenesis of insulin dependent Diabetes Mellitus New. Engl. J.Med. 1994; 331: 1428-36.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, Volumen 35, Supplement 1, January 2012.
4. Goodman and Gilman's: Manual Of Pharmacology and Therapeutics. 12<sup>th</sup> Edition. Pharmacotherapy of Diabetes. California: Mc Graw-Hill Medical. 2011.
5. Harrison`s Principles of Internal Medicine. 17 th Edition. México: Mc Graw-Hill Medical. 2008.
6. Organismo Mundial de la Salud (OMS). Centro de Prensa. Diabetes, Nota descriptiva N°312. Octubre 2013. [Acceso 5 de Enero del 2013]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
7. American Diabetes Association. Position Statement: management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 2000; 23 (Supl 1): 57-60.American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S11-S61.
8. Laliberte BK., Neumiller JK. Review of Medications Used in the Treatment of Diabetes Mellitus. J Pharm Technol, 2010;26. 721-6
9. Management Sciences for Health: La Gestión del Suministro de Medicamentos, 2da.Ed. MSH/OPS. 2003.
10. Gasto en medicamentos e innovación terapéutica, Butlletí Groc 2004;17:13.
11. World Health Organization and Management Sciences for Health: Drug and Therapeutics Committees, a practical guide, 4. Assessing new medicines, 2003.
12. World Health Organization: The world medicines situation, 2004, pag.19
13. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Los Medicamentos Esenciales en la Región de las Américas: Logros, Dificultades y Retos, 2007
14. Management Sciences for Health: La Gestión del Suministro de Medicamentos, 2da.Ed., 2002.
15. Kessler DA, *et al.* Therapeutic-class wars-Drug promotion in a competitive marketplace, N.Engl.J.Med.1994;331:1350.
16. Ministerio de Salud – Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Equipo de Información de Precios de la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos: Análisis de los Medicamentos con Registro Sanitario Vigente a Diciembre del año 2009, Enero 2010.
17. Evaluación de la eficacia de los tratamientos, Butlletí Groc, 2008. 21:9.

18. Lasser KE, *et al.* Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications, JAMA. 2002.287:2215.
19. World Health Organization: The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. The Uppsala Monitoring Center, 2002.
20. 20 años de Butlletí Groc: Nuevos Retos en Farmacovigilancia, 2008; 21(2): 5.
21. European Union, European Medicines Agency. Reflection paper on Benefit-risk assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorization applications of medicinal products for human use. London: European Medicines Agency; 2008 [Acceso 28 de Febrero del 2013]. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2010/01/WC500069634.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069634.pdf)
22. Stafford R, *et al.* New, but not improved? Incorporating comparative-effectiveness information into FDA labeling, N.Engl.J.Med,361:1230, 2009.
23. Smith R: Medical journals are an extensión of the marketing arm of pharmaceutical companies, PLoS Med 2005.2(5):138.
24. Evaluación de la eficacia de los tratamientos, Butlletí Groc, 2008.21 (3):9.
25. Avorn J: FDA Standards-Good enough for government work?, N.Engl.J.Med. 2005, 353:969.
26. Evaluación de la eficacia de los tratamientos, Butlletí Groc. 2008.21 (3):9.
27. Noti seguridad: Alertas publicadas en las diferentes agencias de medicamento. Rosiglitazona (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®): suspensión de comercialización. Acceso 18 de Julio del 2012. Disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/cenafim/notiseguridad2010/notialertas0910.html>
28. Marley J. (Editorial) Efficacy, effectiveness, efficiency, Australian Prescriber. 2000; 23(6):114.
29. WHO Policy Perspectives on Medicines: Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines, Oct.2004
30. García-Alonso F, Guallar, E, Bakke OM, Carné X. Use and abuse of placebo in phase III trials. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 101-105.
31. World Health Organization: WHO Model List of Essential Medicines, 16th List, March 2009 (unedited version).
32. Ministerio de Salud-Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas: Informes de Evaluación de Medicamentos, Período 2009, Informe Técnico N°06.
33. Ministerio de Salud-Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas: Oficio circular N° 2099-2009-DIGEMID-DG-DAUM-URM/MINSA sobre medicamentos en combinación a dosis fija no considerados en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, 23 Jul.2009.

34. US Food and Drug Administration. Marketed unapproved drugs-compliance policy guide. Guidance for FDA staff and industry. Rockville, MD: Drug Information Branch; 2006 [citado el 25 de marzo del 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070290.pdf>
35. FDA: Report of a Workshop on Fixed-Ratio Drug Combinations 1975
36. WHO Policy Perspectives on Medicines: Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality, World Health Organization, Nov.2003.
37. American Society of Health System Pharmacists: ASHP statement on the use of dietary supplements, Am.J.Health-Syst Pharm. 2004.61(16):1707.
38. Ministerio de Salud: Memorandum circular N°1711-2009-DIGEMID-DG-DAUM-URM/MINSA, 23 de julio 2009.
39. Dorkhan M, Frid A. A review of pioglitazone HCL and glimepiride in the treatment of type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag 2007;3:721-31.
40. González-Ortiz M, *et al.* Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2009 Nov-Dec;23(6):376-9.
41. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 89-94.
42. Freemark M. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes in high risk pediatric patients. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3-13.
43. Gottschalk M, Danne T, Vlajnic A, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. Diabetes Care 2007; 30:790-4.
44. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, Stolk RP, Valk GD. Monoterapia con insulina versus combinaciones de insulina con agentes hipoglucemiantes orales para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
45. Mc Cullock D, *et al.* Metformin in the treatment of diabetes mellitus. Last literature review version 17.2: May 2009 | This topic last updated: January 17, 2009
46. Salpeter S, *et al.* Riesgo de acidosis láctica fatal y no fatal con el uso de Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. (revisión Cochrane). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 2, 2006. Oxford, Update Software Ltd.

47. Organización Mundial de la Salud (OMS). Medicamentos: uso racional de los medicamentos. Nota descriptiva N.º 338. Mayo de 2010. Acceso 03 de Agosto del 2012. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/index.html>
48. Organización Mundial de la Salud (OMS). Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Septiembre 2002. Ginebra. Acceso 03 de Agosto del 2012. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>
49. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS — Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Septiembre de 2002 Organización Mundial de la Salud, Ginebra. Acceso 17 de Mayo del 2012. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>
50. Office of Combination Products, food and Drugs Administration, USA. 21 CFR Part 3.2(e). Acceso 23 de Noviembre del 2011. Disponible en <http://www.fda.gov/CombinationProducts/AboutCombinationProducts/ucm118332.htm>
51. World Health Organization. Annex 5. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. De Febrero del 2012. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19979en/s19979en.pdf> Acceso 05.
52. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) EMEA Guideline on fixed combination medicinal products 2009.
53. Organización Mundial de la Salud: Perspectivas Políticas sobre Medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, junio 2002.
54. Glosario de términos de la Colaboración Cochrane. Versión 4.2.5 Actualizado en mayo de 2005. The Cochrane Collaboration, 2005.
55. Evidence-Based Medicine (EBM) Resources. Evidence Based Medicine/Practice Pyramid & USD Databases. University of South Dakota. Acceso 27 de Julio del 2012. Disponible en <http://libguides.usd.edu/EBM>
56. Center for Evidence Based Medicine (CEBM). University of Oxord. Medical Science Division, 2012.
57. AIS Nicaragua-Coordinación Interinstitucional de Medicamentos Esenciales. 2004, Boletín N° 24: 7.
58. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Draft 2008.
59. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention
60. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012.

61. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
62. David Moher D., Hopewell S., Schulz KF., et. RESEARCH METHODS & REPORTING: CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
63. Zhu, *et al.* Comparative efficacy of glimepiride and metformin in monotherapy of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013 5:70.
64. Kim KP, Lim KS, Kim BH, Shin HS, Cho JY, Shin SG, Jang IJ, Yu KS. Pharmacokinetics of a fixed-dose glimepiride/sustained-release metformin combination. *Int J Clin Pharmacol Ther.*, 2012 Feb;50(2):142-9.
65. Shin KH, Kim SE, Yoon SH, Cho JY, Jang IJ, Shin SG, Yu KS. Pharmacokinetic comparison of a new sustained-release formulation of glimepiride/metformin 1/500 mg combination tablet and a sustained-release formulation of glimepiride/metformin 2/500 mg combination tablet in healthy Korean male volunteers: a randomized, 2-sequence, 2-period, 2-treatment crossover study. *Clin Ther.* 2011 Nov;33(11):1809-18.
66. Pfützner A, Schöndorf T, Tschöpe D, Lobmann R, Merke J, Müller J, *et al.* PIOfix-study: effects of pioglitazone/metformin fixed combination in comparison with a combination of metformin with glimepiride on diabetic dyslipidemia. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Jun;13(6):637-43.
67. Ahrén Bo, Foley JE., Ferrannini E., Matthews DR., *et al.* Changes in Prandial Glucagon Levels After a 2-Year Treatment With Vildagliptin or Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy. *Diabetes Care*, April 2010; 33(4):730-2
68. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, *et al.* LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*, 2009 Jan;32(1):84-90.
69. Rubin CJ, Ledezine JM, Fiedorek FT. Improvement of glycaemic and lipid profiles with muraglitazar plus metformin in patients with type 2 diabetes: an active-control trial with glimepiride. *Diab Vasc Dis Res*, 2008 Sep;5(3):168-76.
70. Kiayias JA, Vlachou ED, Theodosopoulou E, Lakka-Papadodima E. Rosiglitazone in combination with glimepiride plus metformin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002 Jul;25(7):1251-2.
71. Pareek A, Chandurkar NB, Salkar HR, Borkar MS, Tiwari D. Evaluation of efficacy and tolerability of glimepiride and metformin combination: a multicentric study in patients with

type-2 diabetes mellitus, uncontrolled on monotherapy with sulfonylurea or metformin. *Am J Ther.* 2013 Jan;20(1):41-7.

72. Nauck M, Frio A, Hermansen K, *et al.* Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination With Metformin, in Type 2 Diabetes. The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care*, 2009;32:84-90.
73. Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med.*, 2001 Oct;18(10):828-34.
74. Hwang Y., Kang M., Ahn W., Park J., *et al.* Efficacy and safety of glimepiride/metformin sustained release once daily vs. glimepiride/metformin twice daily in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* March 2013; 67(3):236-43.
75. Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN, Ciccarelli L, Salvadeo S, Peros E, *et al.* Antithrombotic effects of rosiglitazone-metformin versus glimepiride-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Pharmacotherapy.* 2005 May;25(5):637-45.
76. Kabadi UM, Kabadi M. Comparative efficacy of glimepiride and/or metformin with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 Jun;72(3):265-70.
77. Derosa G, Gaddi AV, Ciccarelli L, Fogari E, Ghelfi M, Ferrari I, Cicero AF. Long-term effect of glimepiride and rosiglitazone on non-conventional cardiovascular risk factors in metformin-treated patients affected by metabolic syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *J Int Med Res.* 2005 May-Jun;33(3):284-94.
78. Yang W, Chen L, Ji Q, Liu X, Ma J, Tandon N, *et al.* Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial(\*). *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jan;13(1):81-8.
79. Gu N, Kim BH, Rhim H, Chung JY, Kim JR, Shin HS, *et al.* Comparison of the bioavailability and tolerability of fixed-dose combination glimepiride/metformin 2/500-mg tablets versus separate tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy Korean volunteers. *Clin Ther.* 2010 Jul;32(7):1408-18.
80. Kim BH, Shin KH, Kim J, Lim KS, Kim KP, *et al.* Pharmacokinetic comparison of a new glimepiride 1-mg + metformin 500-mg combination tablet formulation and a glimepiride 2-mg + metformin 500-mg combination tablet formulation: a single-dose, randomized, open-label, two-period, two-way crossover study in healthy, fasting Korean male volunteers. *Clin Ther.* 2009 Nov;31(11):2755-64.

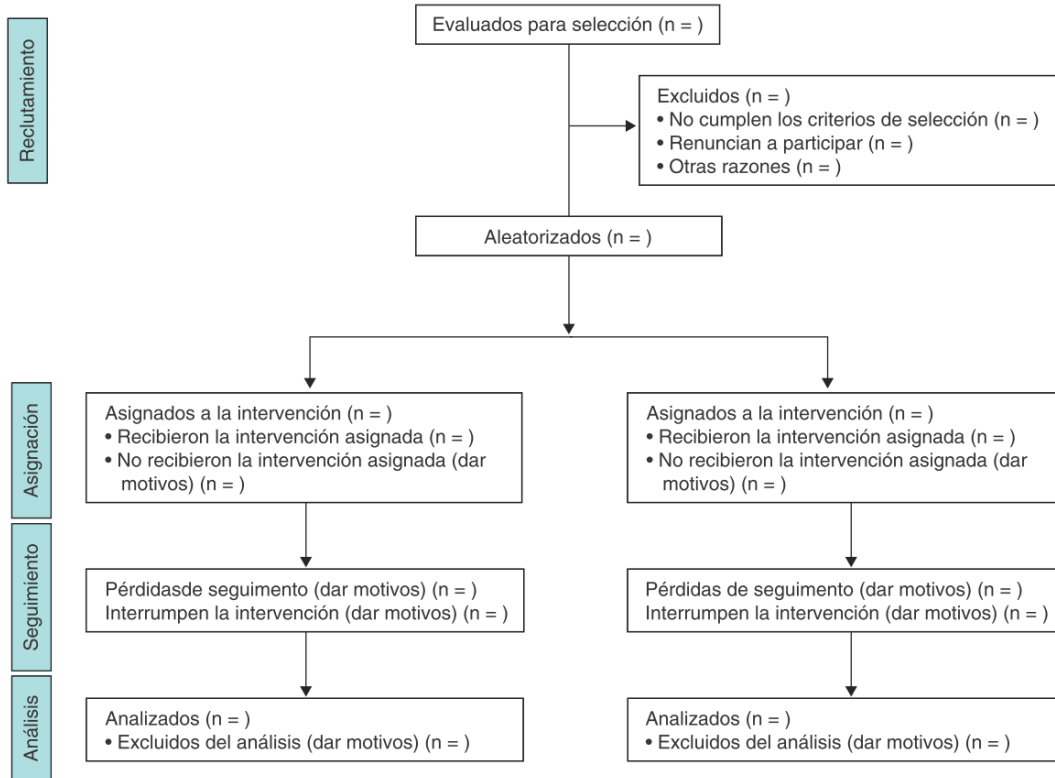
81. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab*, 2008 Jun;10; Suppl 1:16-24.
82. Derosa G, Cicero AF, Gaddi AV, Ciccarelli L, Piccinni MN, Salvadeo S, *et al.* Long-term effects of glimepiride or rosiglitazone in combination with metformin on blood pressure control in type 2 diabetic patients affected by the metabolic syndrome: a 12-month, double-blind, randomized clinical trial. *Clin Ther*, 2005 Sep;27(9):1383-91.
83. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2007 Sep;9(5):733-45.
84. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Efficacy and safety of glimepiride plus metformin in a single presentation, as combined therapy, in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure to glibenclamide, as monotherapy. *Rev Invest Clin*, 2004 May-Jun;56(3):327-33.
85. Lukashevich V, Prato SD, Araga M, Kothny W. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab*, 2014 May;16(5):403-9.
86. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB, During M, Shah N, *et al.* Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab*, 2013 Mar;15(3):204-12.
87. Bermúdez-Pirela VJ, Cano C, Medina MT, Souki A, Lemus MA, Leal EM, *et al.* Metformin plus low-dose glimeperide significantly improves Homeostasis Model Assessment for insulin resistance (HOMA(IR)) and beta-cell function (HOMA(beta-cell)) without hyperinsulinemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Ther*, 2007 Mar-Apr;14(2):194-202.
88. Umpierrez G, Issa M, Vlajnic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin*, 2006 Apr;22(4):751-9.
89. Meshram DM, Langade DG, Kinagi SB, Naikwadi AA, Morye V, Chopra D. Evaluation of efficacy and safety of fixed dose combination of glimepiride 2 mg plus pioglitazone 15 mg plus metformin SR 500 mg in the management of patients with type-2 diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc*, 2005 Aug;103(8):447-50.
90. Derosa G, Franzetti I, Gadaleta G, Ciccarelli L, Fogari R. Metabolic variations with oral antidiabetic drugs in patients with Type 2 diabetes: comparison between glimepiride and metformin. *Diabetes Nutr Metab*, 2004 Jun;17(3):143-50.

91. Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN, Salvadeo S, Ciccarelli L, Fogari E, *et al.* Differential effect of glimepiride and rosiglitazone on metabolic control of type 2 diabetic patients treated with metformin: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2006 Mar;8(2):197-205.
92. Stratton IM, Adler AL, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000;321:405–12
93. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998
94. OMS: Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. 1988, Segunda edición. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5410s/> Acceso en Marzo, 2014.
95. Garcia Arieta A, Hernández Garcia C y Avendaño Sóla C. Regulación de los medicamentos Genéricos: Evidencias y Mitos. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 2010: 34:71-82.
96. Perú, Congreso de la República. Ley 29459. Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Lima: Congreso de la República; 2009.
97. CONSORT Endorsers – Journals, Acceso 21 de Marzo del 2014. Disponible en <http://www.consort-statement.org/about-consort/consort-endorsement/consort-endorsers---journals/>
98. PanKaj B. Shah. Intention-to-treat and per-protocol analysis. *CMAJ*, April 5 2011;183(6):696.
99. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E9 Statistical Principles for Clinical Trials. September 1998.
100. Clinical Trials. Chapter 8: Intent to Treat Analysis vs. Per Protocol Analysis. 2012 Elsevier Inc.
101. Clinical Trials. Efficacy and Safety Comparison of Metformin/Glimepiride Combination Versus Each Compound Alone in New Diagnosed Type 2 Diabetes Patients (RECOMMEND). Sponsor: Sanofi, NCT01459809. Acceso 04 de Diciembre del 2013. Disponible en <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01459809>

# **ANEXOS**

## Anexo 01

**Diagrama de flujo del progreso a través de las fases de un ensayo clínico aleatorizado paralelo de dos grupos (esto es, reclutamiento, asignación de la intervención, seguimiento y análisis)**



## Anexo 02

### Valoración de tratamiento en ensayos clínicos: CASPe

**VALORACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS** Versión 30-4-2008

<b>ENSAYO CLÍNICO:</b>	
Evento evaluado:	
Referencia:	

	<b>GRUPO</b>	<b>GRUPO</b>	Duración del seguimiento: <input style="width: 50px;" type="text"/>
	<b>CONTROL</b>	<b>EXPERIMENTAL</b>	
Pacientes incluidos			
Pacientes perdidos			
Pacientes con evento			
Pacientes evaluados			
Tasa de pérdidas			

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	
<b>GRUPO</b>	<b>GRUPO</b>
<b>CONTROL</b>	<b>EXPERIMENTAL</b>
IC 95%	

	<b>EVALUADO</b>	<b>IC 95%</b>
RA control		
RA experimental		
RR		
RRR		
RAR		
NNT		
OR		

APLICACIÓN INDIVIDUAL		
	<b>RIESGO</b>	
	<b>DEL PACIENTE</b>	
Tasa basal esperada de eventos		<b>NNT</b>
Riesgo basal comparado		<b>NNT</b>

## Anexo 03

### Tabla de estudios clínicos de glimepirida/metformina en uso concomitante

Título de Estudio (año de publicación)	Diseño	Objetivo	Endpoint	Duración del tratamiento	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Resultados
<p><b>Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. The lead (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. (2009).</b></p> <p><b>Autor: Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, et.</b></p>	<p>Doble ciego, doble dummy, aleatorizado, comparado con placebo y control activo, de grupos paralelos.</p> <p>n=1091 pacientes</p>	<p>Eficacia y seguridad de la adición de liraglutide al tratamiento con metformina comparado con la adición de placebo en comparación que glimepirida más metformina como terapia antidiabético oral.</p>	<p>1° Reducción de la HbA1c al final del tratamiento.</p> <p>2° Peso de los pacientes, niveles de glucosa ( antes y 90 minutos después del desayuno, almuerzo y cena), cuantificación del péptido C de insulina y proinsulina y cálculo del índice de la función beta (HOMA-B)</p> <p>Seguridad:</p> <p>Eventos adversos, signos vitales, electrocardiograma, determinaciones bioquímicas y hematológicas.</p>	<p>26 semanas</p>	<p>Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, edad entre 18 a 80 años, HbA1c entre 7 a 11% (preestudio de monoterapia de 3 meses) o entre 7 a 10% (preestudio de combinación de terapia en 3 meses), IMC ≤ 40Kg/m2</p>	<p>Pacientes que usaron insulina al menos en los últimos 3 meses (excepto tratamiento corto)</p>	<p>Los sujetos fueron aleatorizados en la proporción 2:2:2:1:2 para recibir uno de las 3 dosis de liraglutide (0.6, 1.2, ó 1.8 mg/día) inyección subcutánea en combinación con metformina, se comparó con metformina + liraglutida placebo o con la combinación de glimepirida 4 mg más metformina 1500 ó 2000 mg</p>	<p>El tratamiento con liraglutida 1 vez/día (0.6, 1.2 ó 1.8 mg) en combinación con metformina produce una reducción de HbA1c superior al grupo placebo (0.6 mg liraglutida versus placebo reducen -0.8% HbA1c (95% CI -1.0 a -0.6); 1.2 mg liraglutida versus placebo -1.1% (-1.3 a -0.9) y 1.8 mg liraglutida versus placebo -1.1% (-1.3 a -0.9)).</p> <p>El análisis de estimación de tratamiento entre liraglutida y glimepirida demostraron que 1.2 y 1.8 de liraglutida fueron no inferiores al tratamiento con glimepirida (1.2 mg liraglutida versus glimepirida 0.0% (-0.2 a 0.2) y 1.8 mg liraglutida versus glimepirida -0.0% (-0.2 a 0.2)).</p> <p>Nota: a todos los grupos de investigación se les asoció metformina. El grupo de <b>Metformina/glimepirida redujo -0.78% HbA1c después de 26 semanas de tratamiento.</b></p> <p>La frecuencia de hipoglicemia con liraglutida fue 3% aproximadamente, menor que lo producido por glimepirida (17%; p&lt;0.001). Náuseas y vómitos fueron reportados en 11 a 19% para liraglutida y 3 a 4% para el grupo placebo y glimepirida. La incidencia de náuseas disminuyó con el tiempo.</p>
<p><b>Improvement of glycaemic and lipid profiles with muraglitazar plus metformin in patients with type 2 diabetes: an active-control trial with glimepiride</b></p>	<p>Aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 3 brazos con control activo.</p>	<p>Mostrar la inferioridad de muraglitazar más metformina en la reducción de HbA1c comparado con metformina/glimepirida en 52 semanas de tratamiento-</p>	<p>Evaluación de eficacia:</p> <p>Endpoint primario:</p> <p>Reducción de los niveles de HbA1c a las 52</p>	<p>52 semanas</p>	<p>Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 entre 18 a 70 años, con glicemia no controlada (7.0% a 10.0%) a pesar de estar estables con metformina (1500 a</p>	<p>Pacientes con diabetes mellitus tipos 2 que presentan poliúrea y polidipsia, con pérdida del 10% del peso en los últimos 3 meses, historia de cetoacidosis o terapia con insulina en el año pasado,</p>	<p>Durante 2 semanas, todos los pacientes recibieron metformina (etapa abierta) en un rango de dosis: 1500 a &lt;2000 mg/día, fueron cambiados a 1500 mg/d. Los pacientes que reciben entre 2000 a &lt;2500 mg fueron cambiados a</p>	<p>Sesenta y nueve (69%) de pacientes descontinuaron el tratamiento después de 52 semanas, debido al cierre de la investigación clínica de muraglitazar.</p> <p>Muraglitazar 2.5 mg/metformina demostraron no inferioridad frente a metformina/glimepirida. La combinación muraglitazar 5mg/metformina fue superior que metformina/glimepirida.</p>

<p>Autor: Cindy J Rubin, Jean-Marie Ledeine, Fred T Fiedorek</p>	<p>n=1805 pacientes</p>	<p>semanas de tratamiento con muraglitazar más metformina.</p>	<p>Endpoint secundario:</p> <p>Cambios en parámetros bioquímicos (TG, HDL, No HDL, apoB) a las 12 semanas de tratamientos y otras pruebas como glucosa en ayuna después de 52 semanas de tratamiento y la proporción de pacientes que lograron una reducción de HbA1c, por lo menos a 8%, menos que 7%, menos de 6.5% y menos que 7%.</p> <p>Evaluación de seguridad.</p>	<p>3000 mg/d por al menos 6 semanas), IMC &lt; 41 kg/m<sup>2</sup>, niveles de péptido C en ayunas ≥1.0 ng/mL (0.34 nmol/L) y TG sérico ≤ 600 mg/dL (6.78 mmol/L). Mujeres en edad fértil y usando métodos anticonceptivos fueron incluidos.</p>	<p>hipersensibilidad a agonistas PPAR, glimepirida o metformina, o si ha recibido a tratamiento niacina, ezetimiba o agentes secuestradores de ácidos biliares en los últimos 6 semanas. Pacientes con problemas cardiovascular (IMA, angioplastia coronaria, hipertensión &gt;180/110 mmHg), con tratamiento para la obesidad.</p>	<p>2000mg/día y los que reciben 2500 a 3000 mg/día, fueron cambiados a 2500mg/día. Los pacientes mantuvieron su dosificación estable durante toda la fase de estudio.</p> <p>Todos los pacientes fueron distribuidos en una proporción 1:1:1 para recibir muraglitazar 2.5 mg (n=601), muraglitazar 5 mg (n=613) y glimepirida 1 mg (n=591).</p>	<p>Después de 52 semanas Muraglitazar 2.5 mg/metformina y Muraglitazar 5 mg/metformina disminuyeron 1.05% y 1.32% los niveles de HbA1c respectivamente.</p> <p>Se tituló la dosis de glimepirida &lt;4mg a ≥4mg y no se observó cambios en los niveles HbA1c.</p> <p><b>El uso concomitante de metformina/glimepirida disminuyo -0.97% de HbA1c después de 52 semanas de tratamiento.</b></p> <p>La reacciones adversas en todos los grupos fueron comparables, para muraglitazar 2.5mg, 79% reportaron al menos un evento adverso, comprado con los 82% para ambos grupos (muraglitazar 5 mg y glimepirida).</p> <p>La reacciones adversas según incidencia (categorizado como posible, probable o desconocida) fue 23%, 29% y 25% para muraglitazar 2.5mg, 5mg y glimepirida respectivamente.</p>	
<p>Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial.</p> <p>Autor: W. Yang<sup>1</sup>, L. Chen, Q. Ji, X. Liu, J. Ma, N. Tandon, A. Bhattacharyya, A. Kumar, K.-W. Kim, K.-H. Yoon, O. M. Bech &amp; M. Zychma</p>	<p>Doble ciego, doble dummy, aleatorizado, de cuatro brazos con control activo.</p> <p>n=929 pacientes</p>	<p>Evaluar y comparar la eficacia y seguridad de liraglutida, glimepirida, ambos en combinación con metformina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en población asiática de China, Corea del Sur e India.</p>	<p>1° Reducción de la HbA1c al final del tratamiento.</p> <p>2° Peso de los pacientes, niveles de glucosa ( antes y 90 minutos después del desayuno, almuerzo y cena), cuantificación del péptido C de insulina y proinsulina y</p>	<p>16 semanas</p>	<p>Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, edad entre 18 a 80 años, HbA1c entre 7 a 11% (preestudio de monoterapia de 3 meses) o entre 7 a 10% (preestudio de combinación de terapia en 3 meses), IMC ≤ 40Kg/m<sup>2</sup></p>	<p>Pacientes que usaron insulina al menos en los últimos 3 meses (excepto tratamiento corto)</p>	<p>Los sujetos fueron aleatorizados en la proporción 1:1:1:1 para recibir uno de las 3 dosis de liraglutide (0.6, 1.2, ó 1.8 mg/día) inyección subcutánea en combinación con metformina, se comparó con metformina + glimepirida 4 mg.</p> <p>En todos los grupos se usó metformina 2000mg/día.</p>	<p>La HbA1c se redujo de manera significativa en todos los grupos comparado con sus datos basales. El tratamiento liraglutida1.2/metformina y liraglutida1.8mg/metformina fue no inferior a <b>glimepirida/metformina</b> (media de reducción de HbA1c 1.36%, 1.45% y <b>1.39%</b> respectivamente). No se demostró diferencia significativa en la reducción de HbA1c (&lt;7%), según lo recomendado por la Asociación Americana de Endocrinología.</p> <p>Liraglutide fue asociado con una reducción de peso entre 1.8 a 2.4Kg, comparado con la ganancia de 0.1 Kg de peso que produjo glimepirida</p> <p>La asociación de glimepiride/metformina se asoció con un incremento en eventos adversos como hipoglicemia.</p>

cálculo del índice de la función beta (HOMA-B)

Seguridad:

Eventos adversos, signos vitales, electrocardiograma, determinaciones bioquímicas y hematológicas

**Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin.**

Autor: K. Hermansen, M. Kipnes, E. Luo, D. Fanurik, H. Khatami Y P. Stein,

Doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, con simple ciego al usar placebo.

n=441 pacientes

Evaluar la eficacia y seguridad en 24 semanas de tratamiento con sitagliptina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlado los niveles de glucose (HbA1c $\geq$ 7.5% y  $\leq$ 10.5) con glimepirida sola o en combinación con metformina.

Endpoint primario:

Reducir la HbA1c después de 24 semanas de tratamiento.

Endpoint secundario:

Cambio en la concentración de glucosa en ayuno, lípidos (CT, LDL, TG, VLDL, HDL) después de 24 semanas.

24 semanas

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hombres y mujeres  $\geq$  18 y  $\leq$ 75 años, con HbA1c  $\geq$ 7.5% y  $\leq$ 10.5% quienes estuvieron tomando una dosis estable de glimepirida ( $\geq$ 4 mg/día hasta una dosis máxima de 8 mg/día) sólo o en combinación con metformina ( $\geq$ 1500mg/día).

Pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tipo1, pacientes tratados con insulina en la últimas 8 semanas antes de iniciar el estudio, insuficiencia renal (<45 mL/min o 60 mL/min), hipersensibilidad a glimepirida, metformina o pioglitazona.

Se distribuyeron en 2 grupos y cada grupo en otros 2 sub grupos:

1) Grupo placebo:

1.1. Glimepirida (n=106)

1.2. Glimepirida + metformina (n=113).

2) Grupo Sitagliptina:

2.1. Glimepirida- Estrato 1 (n=106)

2.2. Glimepirida + metformina – Estrato 2 (n=102).

Después del periodo de lavado, se tituló la dosis de metformina+glimepirida durante 2 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1

El tratamiento con sitagliptina 100 mg una vez/día disminuyó la HbA1c en -074% (95% CI -0.90 a -0.57) en relación al placebo. Sitagliptina 100 mg también disminuyó la HbA1c en cada estrato.

En pacientes que recibieron glimepirida + saxagliptina se redujo 0.57% de HbA1c. (95% CI -0.82 a -0.32), **la combinación metformina más glimepirida logró una reducción de -0.89% de HbA1c (-1.10 a -0.68).**

La adición de sitagliptina 100 mg la terapia de glimepirida sola o la combinación glimepirida más metformina fue generalmente bien tolerado.

El evento adverso más incidente fue hipoglucemia

<p><b>PIOfix-Study: Effects of Pioglitazone/Metformin Fixed Combination in Comparison with a Combination of Metformin with Glimpiride on Diabetic Dyslipidemia (2011)</b></p> <p><b>Autor: Andreas Pfutzner, Thomas Schondorf, Diethelm Tschope, Ralf Lobmann, Jurgen Merke, Jurgen Muller, et al.</b></p>	<p>Aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 2 brazos, multicéntrico.</p> <p>n=288 pacientes.</p>	<p>Evaluar el efecto de la combinación pioglitazona más metformina administrados 2 veces/día en comparación que metformina más glimepirida en dislipidemia, resistencia a la insulina, inflamación crónica sistémica, disfunción de las células beta y actividad de los adipocitos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.</p>	<p>Endpoint primario: evaluar el incremento medio de HDL después de 24 semanas de tratamiento.</p> <p>Endpoint secundario: efectos de ambos tratamiento en: TG, CT, LDL, glucosa, HbA1c, péptido C reactivo, entre otros pruebas.</p>	<p>24 semanas</p>	<p>Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, entre 18 a 75 años, pre tratados con metformina como terapia inicial, con HbA1c <math>\geq 6.5\%</math> y dislipidemia definido como HDL <math>\leq 40</math> mg/dL, TG <math>\geq 150</math> mg/dL,</p>	<p>Pacientes con diabetes mellitus tipo 1, gestantes, enfermedades complicadas, hipersensibilidad a pioglitazona, metformina o glimepirida, historia de alergia, problemas respiratorios, gastrointestinales, hepáticos (ALT <math>&gt; 2.5</math> veces el valor normal), renal (creatinina <math>&gt; 1.2/1.5</math> mg/dL para mujer/hombre), psiquiátricos y hematológicos.</p>	<p>Los pacientes fueron aleatorizados para recibir:</p> <p>Grupo1: Combinación a dosis fija: Pioglitazona 15 mg más metformina 850mg (PM), administrados 2 veces/día.</p> <p>Grupo2: combinación de Glimpiride 2 mg (1 vez día en las mañanas) más metformina 850 mg (2 veces/día) - GM.</p>	<p>HDL incrementó en el grupo PM <math>0.08 \pm 0.25</math> mmol/L (GM, <math>-0.01 \pm 0.2.8</math> mmol/L; <math>P &lt; 0.001</math> vs. PM),</p> <p>LDL incrementó en ambos grupos (GM, <math>0.25 \pm 0.90</math> mmol/L; PM, <math>0.29 \pm 0.66</math> mmol/L; no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos).</p> <p>También se observó un reducción en los TG (PM, <math>-0.47 \pm 1.30</math>; GM, <math>-0.19 \pm 1.39</math> mmol/L), HbA1c (PM, <math>-0.8 \pm 0.9\%</math>; GM, <math>-1.0 \pm 0.9\%</math>), y glucosa (PM, <math>-1.2 \pm 2.1</math>; GM, <math>-1.2 \pm 2.2</math> mmol/L). Disminución de la insulina en ayuno (PM, <math>-5.2 \pm 11.9</math>; GM, <math>-0.1 \pm 9.8</math> uU/mL; <math>P &lt; 0.001</math> entre ambos grupos ),</p> <p>La combinación de Pioglitazona/metformina y <b>Glimpirida/metformina disminuyeron</b> en <math>0.8\%</math> y <math>1\%</math> <b>los niveles de HbA1c</b> respectivamente, después de 24 semanas de tratamiento.</p>
--	--	---	---	-------------------	---	---	--	---

## Anexo 04

### Resumen de los estudios pivotaes que demostraron eficacia y seguridad de la CDF metformina/glibenclamida en la US FDA.

Título de Estudio (año de publicación)	Diseño	Objetivo	Endpoint	Duración del tratamiento	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Resultados
	Estudios doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de 5 brazos.  n=847 participantes entraron a la fase de simple ciego, de estos 806 pacientes fueron aleatorizados y 533 (66%) completaron la etapa de doble ciego.	Comparar 2 combinaciones a dosis fijas de metformina/glibenclamida en tabletas en la reducción de la glucosa e HbA1c, comparados con el placebo.	Evaluar la HbA1c después de 20 semanas de tratamiento (periodo ciego: 4 semanas de una vez/día de dosis estable, 4 semanas de titulación de dosis y 12 semanas de dosis de mantenimiento)	20 semanas	Pacientes con DM tipo 2 con HbA1c>7%		Los pacientes fueron distribuidos en 3 periodos (A, B y C) y un periodo D de seguimiento.  Periodo A (2 semanas): simple ciego con el placebo (1 vez/día una semana y 2 veces/día la segunda semana)  Periodo B (4 semanas): se inició con una aleatorización, la administración de cada medicamento fue una vez/día: Placebo, glibenclamida 2.5 mg, metformina 500 mg, Metformina/glibenclamida 250/2.5 y 500/2.5 mg)  Periodo C (28 semana: 4 semanas de titulación de dosis y 24 semanas con dosis de mantenimiento). Dosis máximas: Glibenclamida 10 mg, metformina 2000 mg y de Metformina/glibenclamida 1000/5 mg y 2000/10 mg.  Periodo D: periodo de seguimiento a largo plazo.	Terapia de primera línea (la media de HbA1c fue 8.2% aproximadamente):  Las combinaciones de metformina/glibenclamida 250/1.25 mg y 500/2.5 mg fueron eficaces en comparación que el placebo en base a la reducción de la HbA1c (-1.26% y -1.31% respectivamente) después de 20 semanas de tratamiento. Ambas concentraciones de las combinaciones también fue eficaz en comparación que la monoterapia.  Glibenclamida en monoterapia generó 21% de hipoglicemia, metformina/glibenclamida a dosis media generó 38% y con dosis baja de la combinación se produjo 11% aproximadamente.  La baja dosis de la combinación también produce 32% de eventos gastrointestinales en comparación que los 43% de metformina.  La dosis máxima tolerable de metformina/glibenclamida es 2000/10 mg.  Terapia de segunda línea (la media de HbA1c fue 9.5%). Las combinaciones de metformina/glibenclamida 500/2.5 y 500/5 mg fueron superior que metformina y glibenclamida en monoterapia. La media de HbA1c después de 16 semanas de tratamiento con glibenclamida, metformina, combinación 500/2.5 y 500/5 mg fue 9.61, 9.82, 7.92 y 7.91% respectivamente.
<b>Efficacy of Glyburide/Metformin Tablets Compared with Initial Monotherapy in Type 2 Diabetes.</b>  Autor: Alan J. Garber, Daniel S. Donovan, et.	Estudios multicéntrico, doble ciego, aleatorizado de 3 brazos de grupo paralelos.  n=486	Evaluar la eficacia de la terapia inicial de metformina/glibenclamida tabletas comparado con monoterapia de metformina y glibenclamida en pacientes con hiperglicemia severa.	Cambio de HbA1c después de 16 semanas de tratamiento	16 semanas	Pacientes con DM tipo 2 (con diagnóstico de de al menos 3 meses, pero no más de 10 años) no controlados,	Algunos pacientes con seguimiento condicional fueron excluidos debido que desarrollaron poliurea y polidipsea, con pérdida del 10% de peso, consumo de hipolipemiantes	Grupo 1: 171 pacientes  Metformina/glibenclamida 250/1.25 mg Tabletats  Grupo 2: 164 pacientes  Metformina: 500 mg	Después de 16 semanas de tratamiento. Metformina/glibenclamida logró una reducción de HbA1c de -2.27%, comparado con -1.53% de metformina y -1.90% de glibenclamida (P=0.0003).  El 79% de los pacientes que recibieron metformina/glibenclamida tiene una concentración <7% de HbA1c, en comparación al 62% en el grupo de metformina y 68% en el grupo de glibenclamida.

<p>con HbA1c &gt;7% y ≤12%, con edad entre 20 a 78 años, IMC 23 a 40 Kg/m2,</p>	<p>dentro de las 8 semanas antes del screening, cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar no cetósica, alteración de la función renal y hepática, consumo de alcohol o sustancias de abuso durante las un año antes o un evento cardíaco o cerebral 6 meses antes del screening.</p>	<p>Grupo 3: 151 pacientes</p> <p>Glibenclamida: 2.5 mg</p> <p>Primera semana: se administró el medicamento 1 vez/día (antes desayuno)</p> <p>Segunda semana: se administró 2 veces/día (antes desayuno y cena).</p> <p>La dosis se fue adjuntando de acuerdo a los objetivos del estudio o la máxima dosis permitida/día, durante la semana 2, 4, 6 y 10, si los niveles de glucosa fue mayor igual a 126 mg/dL o durante la semana 10 presentaron una HbA1c mayor o igual a 7%.</p>	<p>La principales razones para discontinuar el tratamiento fue por voluntad del paciente (3.9%), reacciones adversas (3.5%)</p>
---	---	--	---

## Anexo 05

### Comparación entre metformina + glimepirida versus metformina + glibenclamida.

Glimepirida + metformina		Glibenclamida + metformina
<b>Indicación</b>	<p>Indicado como terapia adjunta a la dieta y al ejercicio para bajar la glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2 (conocida previamente como diabetes mellitus no insulina dependiente [DMNID]), cuya hiperglucemia no puede ser controlada sólo con dieta ni ejercicios.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En caso de que la monoterapia con glimepirida o metformina no dé lugar a un control adecuado de la glucemia.</li> <li>• Para la sustitución de la terapia combinada con glimepirida y metformina.</li> </ul>	<p>Indicado como terapia adjunta a la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en pacientes no respondedores a monoterapia con metformina o glibenclamida.</p>
<b>Dosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para pacientes que no están adecuadamente controlados con la terapia con metformina, la dosis inicial de glimepirida/metformina <b><u>es 1/500 dos veces al día, y no debe exceder la dosis diaria de metformina que ya se toma.</u></b></li> <li>• Para pacientes que no están adecuadamente controlados con la terapia con glimepirida, la dosis inicial de glimepirida/metformina es 1/500 dos veces al día y no debe exceder la dosis diaria de glimepirida que ya se toma.</li> <li>• Para pacientes con dosis de metformina entre 1000 y 2000 mg/día, o de glimepirida entre 3 y 6 mg, la dosificación de glimepirida/metformina requiere individualizar la terapia.</li> <li>• Para establecer la dosificación de mantenimiento, se hacen ajustes de aumento o reducción de la dosis cada 15 días, y se deberán basar en los resultados de las pruebas de laboratorio y tolerancia. Cuando se ha logrado el control metabólico, la eficiencia se debe evaluar con la medición de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) cada 3 meses.</li> </ul>	<p>Terapia inicial: 1,25 mg de glibenclamida y 250 mg de metformina, una o dos veces al día con los alimentos. La dosis puede incrementarse de 1,25 mg de glibenclamida y 250 mg de metformina, por día cada dos semanas hasta que la dosis mínima necesaria para alcanzar el control glicémico se logre.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Como terapia de segunda línea: 2,5 mg de glibenclamida y 500 mg de metformina o 5 mg de glibenclamida y 500 mg de metformina, dos veces al día, en la mañana y en la noche con los alimentos. La dosis puede incrementarse a no más de 5 mg de glibenclamida y 500 mg de metformina, hasta que la dosis mínima necesaria para alcanzar el control glicémico se logre.</li> <li>• Límite de prescripción en adultos: 20 mg de glibenclamida y 2000 mg de metformina diario.</li> </ul>
<b>Año de registro</b>	Diciembre del 2006 (en Perú)	Julio del 2000 (en Estados Unidos)

Fuente: Insertos de glimepirida/metformina disponibles en el mercado nacional.

**Anexo 6.**

**Cantidad de CDF de metformina/glimepirida y año que se autorizó su Registro Sanitario en el Perú.**

<b>Combinación a dosis fija (CDF)</b>	<b>Cantidad (n)</b>	<b>Año que ingresó al Perú.</b>	<b>País de Origen</b>
<b>1 mg glimepirida + 250 mg metformina</b>	1	26.12.2006	Corea del Sur
<b>1 mg glimepirida + 500 mg metformina</b>	3	16.01.2008	México
		27.06.2007	India
		18.12.2008	India
<b>2 mg glimepirida + 500 mg metformina</b>	4	12.12.2006	Corea del Sur
		27.06.2007	India
		30.12.2008	India
		19.07.2007	India
<b>2 mg glimepirida + 1000 mg metformina</b>	1	20.12.2007	México
<b>4 mg glimepirida + 1000 mg metformina</b>	1	20.12.2007	México
<b>1 mg glimepirida + 500 mg metformina (liberación prolongada)</b>	1	27.06.2007	India
<b>Total = 11 productos</b>			

**Anexo 07.**

**Países donde se encuentra registrada la CDF metformina + glimepirida**

<b>PAÍSES</b>	<b>NOMBRE DE LA AUTORIDAD REGULADORA DE MEDICAMENTOS</b>	<b>PRESENTACIONES</b>	<b>AÑO DE REGISTRO</b>
<b>México</b>	COFEPRIS	1 mg glimepirida + 500 mg metformina	2001
		1 mg glimepirida + 1000 mg metformina	2001
		2 mg glimepirida + 1000 mg metformina.	2001
		4 mg glimepirida + 1000 mg metformina.	2001
<b>Argentina</b>	ANMAT	<b>No reportado en su página web oficial</b>	
<b>Chile</b>	ISP	2 mg glimepirida + 1000 mg metformina.	2008
		4 mg glimepirida + 1000 mg metformina.	2008
		<b>2 mg glimepirida + 500 mg metformina</b> <b>Tabletas de Liberación prolongada.</b>	2010
		<b>2 mg glimepirida + 850 mg metformina</b> <b>tabletas de liberación prolongada.</b>	2013
		<b>4 mg glimepirida + 850 mg metformina,</b> <b>tabletas de liberación prolongada.</b>	2013
<b>Brasil</b>	ANVISA	<b>No reportado en su página web oficial</b>	

<b>India</b>	CDSCO	1 mg glimepirida + 500 mg metformina	2002
		2 mg glimepirida + 500 mg metformina.	2002
		<b>1 mg glimepirida + 500 mg metformina tabletas de liberación prolongada.</b>	2002
		<b>2 mg glimepirida + 500 mg metformina tabletas de liberación prolongada.</b>	2002
<b>Filipinas</b>		<b>No reportado en su página web oficial</b>	
<b>Indonesia</b>		<b>No reportado en su página web oficial</b>	
<b>Malasia</b>		1 mg glimepirida + 250 mg metformina	
		2 mg glimepirida + 500 mg metformina	
		<b>2 mg glimepirida + 500 mg metformina tabletas de liberación prolongada.</b>	
<b>Ucrania</b>	SAUMP	<b>No reportado en su página web oficial</b>	